

Application Number: 98807775

Publication



Claims

Description



Download (IMG)



Bibliographic Data:

Title: Substituted alkanohydroxamic acid and method of reducing TNF α levels**Application Number:** 98807775**Application Date:** 1998.07.30**Publication Number:** 1265590**Publication Date:** 2000.09.06**IPC:** A61K31/40;A61K31/425;A61K31/445;A61K31/515**Applicant:** Celgene Corp.**Inventor:** G. W. Muller;H-W. Man**Priority Information:** US1997090397519970731

Abstract: The patent refers to the field of 'pharmaceutical preparations'. Imido and Amido substituted alkanohydroxamic acids reduce the levels of TNF α and inhibit phosphodiesterase in a mammal. A typical embodiment is 3-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-N-hydroxy-3-phthalimidopropionamide.

Legal Status:

Legal Status Publication Date: 2000.09.06**Legal Status:** publication**Legal Status Publication Date:** 2000.09.13**Legal Status:** initiative for examination as to substance**Legal Status Publication Date:** 2004.10.06**Legal Status:** deemed withdrawal of patent application after publication

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

[12] 发明专利申请公开说明书

A61K 31/40
A61K 31/425 A61K 31/445
A61K 31/515

[21] 申请号 98807775.2

[43]公开日 2000 年 9 月 6 日

[11]公开号 CN 1265590A

[22]申请日 1998.7.30 [21]申请号 98807775.2

[30]优先权

[32]1997.7.31 [33]US[31]08/903,975

[86]国际申请 PCT/US98/15868 1998.7.30

[87]国际公布 WO99/06041 英 1999.2.11

[85]进入国家阶段日期 2000.1.31

[71]申请人 赛尔金有限公司

地址 美国新泽西州

[72]发明人 G·W·穆勒 H·W·曼

[74]专利代理机构 上海专利商标事务所

代理人 章鸣玉

权利要求书 4 页 说明书 37 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 取代的链烷异羟肟酸及降低肿瘤坏死因子
 α 水平的方法

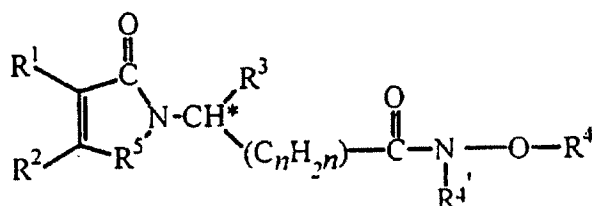
[57]摘要

亚氨基和氨基取代的链烷异羟肟酸在哺乳动物体内降低 $\text{TNF}\alpha$ 的水平和抑制 磷酸二酯酶。典型的例子是 3-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-邻苯二甲酰亚氨基丙酰胺。

ISSN 1008-4274

1. 异羟肟酸衍生物, 选自以下化合物组成的组:

5 (a) 下式所示化合物



其中

R^1 和 R^2 相互独立地为氢、低级烷基, 或 R^1 和 R^2 连接在一起, 并和各自所结合的碳原子一起, 为未取代的或被 1—4 个取代基取代的 σ -亚苯基、 σ -亚萘基或
10 环己烯-1, 2-二基, 取代基独立地选自以下基团: 硝基、氰基、三氟甲基、乙酯基、甲酯基、丙酯基、乙酰基、氨基甲酰基、乙酰氧基、羧基、羟基、氨基、烷氨基、二烷氨基、酰氨基、1—10 个碳原子的烷基、1—10 个碳原子的烷氧基、3—6 个碳原子的环烷氧基、 C_{4-6} 亚环烷基甲基、 C_{3-10} 亚烷基甲基、2, 3-二氢化茚氧基, 及卤素;

15 R^3 为被 1—4 个取代基取代的苯基, 取代基选自硝基、氰基、三氟甲基、乙酯基、甲酯基、丙酯基、乙酰基、氨基甲酰基、乙酰氧基、羧基、羟基、氨基、1—10 个碳原子的烷基、1—10 个碳原子的烷氧基、3—6 个碳原子的环烷氧基, 及卤素;

R^4 为氢、1—10 个碳原子的烷基、苯基或苄基;

20 $R^{4'}$ 为氢或 1—6 个碳原子的烷基;

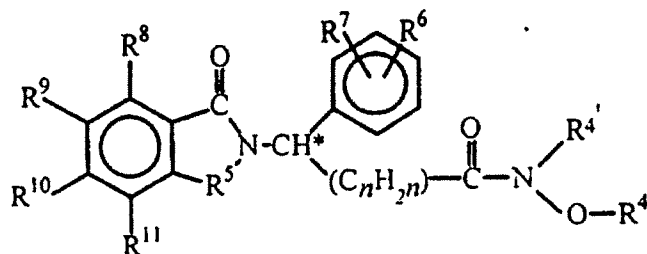
R^5 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 或 $-\text{NHCO}-$;

N 为 0、1 或 2; 和

(a) 含有可被质子化的氮原子的所述化合物的酸加成盐。

2. 如权利要求 1 所述的异羟肟酸衍生物, 其中所述化合物具有如下结构式:

00.01.31



其中

R⁴ 和 R^{4'} 各自独立地为氢或 1—4 个碳原子的烷基；

R⁵ 为—CH₂—、—CH₂—CO—或—CO—；

- 5 R⁶ 和 R⁷ 各自独立地为硝基、氰基、三氟甲基、乙酯基、甲酯基、丙酯基、乙酰基、氨基甲酰基、乙酰氧基、羧基、羟基、氨基、1—4 个碳原子的烷基、1—4 个碳原子的烷氧基、3—6 个碳原子的环烷氧基，或卤素；

- R⁸、R⁹、R¹⁰ 和 R¹¹ 各自独立地为氢、硝基、氰基、三氟甲基、乙酯基、甲酯基、丙酯基、乙酰基、氨基甲酰基、乙酰氧基、羧基、羟基、氨基、烷氨基、二烷氨基、酰氨基、1—10 个碳原子的烷基、1—10 个碳原子的烷氧基，和卤素；及
10 N 为 1。

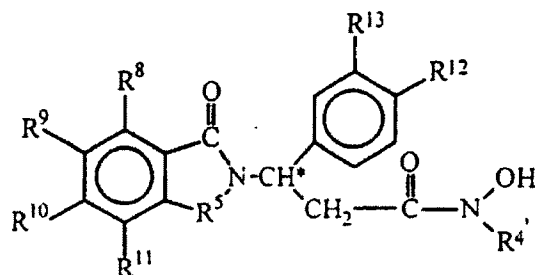
3. 如权利要求 2 所述的异羟肟酸衍生物，其中 R⁸、R⁹、R¹⁰ 和 R¹¹ 均为卤素、1—4 个碳原子的烷基或 1—4 个碳原子的烷氧基。

4. 如权利要求 2 所述的异羟肟酸衍生物，其中 R⁸、R⁹、R¹⁰ 和 R¹¹ 中一个为氨基，其余的 R⁸、R⁹、R¹⁰ 和 R¹¹ 为氢。
15

5. 如权利要求 2 所述的异羟肟酸衍生物，其中 R⁸、R⁹、R¹⁰ 和 R¹¹ 中一个为烷基，其余的 R⁸、R⁹、R¹⁰ 和 R¹¹ 为氢。

6. 如权利要求 2 所述的异羟肟酸衍生物，其中 R⁸、R⁹、R¹⁰ 和 R¹¹ 为氢。

7. 如权利要求 1 所述的异羟肟酸衍生物，其中所述化合物具有如下结构式：



20

其中

R^{4'} 为氢或 1—4 个碳原子的烷基；

R^5 为 $C=O$ 或 CH_2 ;

R^{12} 和 R^{13} 各自独立地为 1—4 个碳原子的烷氧基、3—6 个碳原子的环烷氧基、 C_{4-6} 亚环烷基甲基、 C_{2-10} 亚烷基甲基、 C_{6-10} 二环烷氧基或 2,3-二氢化茚基氧基;

R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 各自独立地为氢、硝基、氰基、三氟甲基、乙酯基、甲酯基、丙酯基、乙酰基、氨基甲酰基、乙酰氧基、羧基、羟基、氨基、烷氨基、二烷氨基、酰氨基、1—10 个碳原子的烷基、1—10 个碳原子的烷基、1—10 个碳原子的烷氧基，和卤素。

8. 如权利要求 7 所述的异羟肟酸衍生物，其中 R^4 为氢。

9. 如权利要求 7 所述的异羟肟酸衍生物，其中 R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 均为氢、卤素、1—4 个碳原子的烷基或 1—4 个碳原子的烷氧基。

10. 如权利要求 7 所述的异羟肟酸衍生物，其中 R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 中一个为氨基、羟基或烷基，其余的 R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 为氢。

11. 如权利要求 1 所述的异羟肟酸衍生物，其中所述化合物为 3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-(1-氧代异二氢氮杂茚基)丙酰胺、3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-甲氧基-3-(1-氧代异二氢氮杂茚基)丙酰胺、N-苄氧基-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-邻苯二甲酰亚氨基丙酰胺、N-苄氧基-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-(3-硝基邻苯二甲酰亚氨基)丙酰胺、N-苄氧基-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-(1-氧代异二氢氮杂茚基)丙酰胺、3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-邻苯二甲酰亚氨基丙酰胺、N-羟基-3-(3,4-二甲氧基苯基)-3-邻苯二甲酰亚氨基丙酰胺、3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-(3-硝基邻苯二甲酰亚氨基)丙酰胺、N-羟基-3-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(1-氧代异二氢氮杂茚基)丙酰胺、3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-(4-甲基邻苯二甲酰亚氨基)丙酰胺、3-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-邻苯二甲酰亚氨基丙酰胺、3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-(1,3-二氧化代-2,3-二氢-1H-苯并(f)异氮杂茚-2-基)丙酰胺、N-羟基-3-(3-(2-丙氧基)-4-甲氧基苯基)-3-邻苯二甲酰亚氨基丙酰胺、3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-(3,6-二氟邻苯二甲酰亚氨基)-N-羟基丙酰胺、3-(4-氨基邻苯二甲酰亚氨基)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基丙酰胺、3-(3-氨基邻苯二甲酰亚氨基)-3-(3-甲氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基丙酰胺、3-(3-氨基邻苯二甲酰亚氨基)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基丙酰胺、3-(3-氨基邻苯二甲酰亚氨基)-3-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基丙酰胺、N-羟基-3-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(1-氧代异二氢氮杂茚基)丙酰胺、N-苄氧基-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-(3-硝基邻苯二甲酰亚氨基)丙酰胺、3-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-

- N-羟基-3-(1-氧代异二氢氮杂茛基)丙酰胺、3-(3-甲基邻苯二甲酰亚氨基)-3-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基丙酰胺、3-(4-甲基邻苯二甲酰亚氨基)-3-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基丙酰胺、3-(3-羟基邻苯二甲酰亚氨基)-3-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基丙酰胺、3-(4-羟基邻苯二甲酰亚氨基)-3-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基丙酰胺、3-(3-甲基邻苯二甲酰亚氨基)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基丙酰胺、3-(4-甲基邻苯二甲酰亚氨基)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基丙酰胺、3-(3-羟基邻苯二甲酰亚氨基)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基丙酰胺、3-(4-羟基邻苯二甲酰亚氨基)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基丙酰胺、N-羟基-N-甲基-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-
- 10 (1-氧代异二氢氮杂茛基)丙酰胺、3-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-(4-乙基邻苯二甲酰亚氨基)丙酰胺、3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-(3-羟基邻苯二甲酰亚氨基)丙酰胺、3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-(4-羟基邻苯二甲酰亚氨基)丙酰胺、3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-(3-甲基邻苯二甲酰亚氨基)丙酰胺、3-(3-乙酰氨基邻苯二甲酰亚氨基)-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基丙酰胺、3-(4-乙酰氨基邻苯二甲酰亚氨基)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基丙酰胺、3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-(1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-*enzo*[e]异氮杂茛-2'-基)丙酰胺、3-(4-叔丁基邻苯二甲酰亚氨基)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基丙酰胺、3-(3,4-二甲氧基苯基)-N-羟基-3-(1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-*benz*[e]异氮杂茛-2'-基)丙酰胺、3-(3,4-二甲氧基邻苯二甲酰亚氨基)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基丙酰胺、3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-(3-二甲基氨基邻苯二甲酰亚氨基)丙酰胺、3-(6,8-二氧代(2H-1,3-二氧戊环并[4,5-*e*]异二氢氮杂茛-7-基))-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基丙酰胺, 及 3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-(3,4-二甲基邻苯二甲酰亚氨基)丙酰胺。
- 25 12. 在哺乳动物体内降低不希望有的 $\text{TNF } \alpha$ 水平的方法, 包括对哺乳动物投予有效量的权利要求 1 所述异羟肟酸衍生物。
13. 药物组合物, 包含以单剂或多剂给药方案给药时其量足以降低哺乳动物 $\text{TNF } \alpha$ 水平的权利要求 1 所述异羟肟酸衍生物和载体。
14. 药物组合物, 包含以单剂或多剂给药方案给药时其量足以抑制哺乳动物
- 30 基质金属蛋白酶不希望有的水平的权利要求 1 所述异羟肟酸衍生物和载体。
15. 在哺乳动物体内抑制不希望有的基质金属蛋白酶水平的方法, 包括对其投予有效量的权利要求 1 所述异羟肟酸衍生物。

说明书

取代的链烷异羟肟酸及降低肿瘤坏死因子 α 水平的方法

5 与相关申请的交互参考

本申请是 1997 年 7 月 31 日提交的美国专利申请 No. 08/903, 975 的部分继续申请。

发明的领域

10 本发明涉及亚氨基和酰氨基取代的链烷羟肟酸、通过给予这类衍生物降低哺乳动物体内肿瘤坏死因子 α 水平的方法及这类衍生物的药物组合物。

发明的背景

肿瘤坏死因子 α (TNF α) 是主要由单核吞噬细胞对免疫刺激剂产生应答反
15 应而释放的一种细胞因子。将其授予哺乳动物或人, 可引起炎症、发热、心血管效应、出血、凝血和类似于急性炎症和休克期所见的急性期反应。因此, 很多疾病涉及 TNF α 产生过量或失调。这些疾病包括内毒素血症和/或中毒性休克综合征 (Tracey 等, Nature 330, 662-664(1987)和 Hinshaw 等, Circ. Shock 30, 279-292(1990))、恶病质 (Dezube 等, Lancet, 335(8690), 662(1990)) 和成人呼吸
20 窘迫综合征, ARDS 患者肺吸出物中检出 TNF α 浓度超过 12,000 pg/ml (Millar 等, Lancet 2(8665), 712-714 (1989))。全身输入重组 TNF α 也导致在 ARDS 中见到的典型变化 (Ferrai-Baliviera 等, Arch. Surg. 124(12), 1400-1405 (1989))。

TNF α 似乎涉及骨吸收性疾病, 如关节炎。一旦激活, 白细胞可产生骨吸收, 有资料提示 TNF α 与此活性有关 (Bertolini 等, Nature 319, 516-518 (1986)和
25 Johnson 等, Endocrinology 124(3), 1424-1427 (1989))。TNF 还通过刺激破骨细胞生成和激活及抑制成骨细胞功能而在体内外刺激骨的吸收和抑制骨生成。尽管很多骨吸收疾病 (包括关节炎) 可涉及 TNF α , 最引人注目的与疾病的联系是肿瘤或宿主组织产生 TNF α 与高血钙相关的恶性程度之间的关系 (Calci. Tissue Int. (US) 46(增刊), S3-10 (1990))。在移植物对宿主反应中, 血清 TNF α 水平
30 的提高与急性同种异体骨髓移植后的主要并发症有关 (Holler 等, Blood, 75(4), 1011-1016 (1990))。

脑型疟是伴有血中 TNF α 高水平的致死性超急性神经病学综合征, 是疟疾患

者中出现的最严重的并发症。血清 $\text{TNF } \alpha$ 的水平与急性疟疾发作患者疾病的严重程度和预后直接相关 (Grau 等, *N. Engl. J. Med.* 320(24), 1586-1591 (1989))。

巨噬细胞诱导的血管生成 $\text{TNF } \alpha$ 已知是由 $\text{TNF } \alpha$ 介导的。Leibovich 等 (*Nature*, 329, 630-632 (1987)) 证明极低剂量的 $\text{TNF } \alpha$ 在体内试验中诱导大鼠角膜和发育中的鸡绒毛膜尿囊膜毛细血管生成, 提示 $\text{TNF } \alpha$ 是引起炎症、伤口修复和肿瘤生长中血管生成的物质。 $\text{TNF } \alpha$ 产生还与癌性状态特别是诱导肿瘤有关 (Ching 等, *Brit. J. Cancer*, (1955) 72, 339-343, 及 Koch. *Progress in Medicinal Chemistry*, 22, 166-242 (1985))。

$\text{TNF } \alpha$ 还在慢性肺部炎症性疾病方面起作用。二氧化硅颗粒的沉积导致矽肺, 一种由纤维变性反应引起的进行性呼吸衰竭。抗 $\text{TNF } \alpha$ 抗体完全阻断二氧化硅引起的小鼠肺纤维变性 (Pignet 等, *Nature*, 344, 245-247 (1990))。在二氧化硅和石棉引起的纤维变性动物模型中 (在血清和分离的巨噬细胞中) 证明有高水平 $\text{TNF } \alpha$ 的产生 (Bissonnette 等, *Inflammation* 13(3), 329-339 (1989))。取自肺类肉瘤病患者的小泡巨噬细胞与取自正常供体的巨噬细胞相比, 也发现前者能自发释放大量 $\text{TNF } \alpha$ (Baughman 等, *J. Lab. Clin. Med.* 115(1), 36-42 (1990))。

$\text{TNF } \alpha$ 还涉及再灌注后的炎症反应 (称作再灌注损伤), 是失去血流后组织损伤的主要原因 (Vedder 等, *PNAS* 87, 2643-2646 (1990))。 $\text{TNF } \alpha$ 还改变内皮细胞的性质, 并具有各种促凝血活性, 如产生组织因子促凝血活性的提高和抗凝血蛋白 C 途径的抑制及凝血调节蛋白表达的下调 (Sherry 等, *J. Cell Biol.* 107, 1269-1277 (1988))。 $\text{TNF } \alpha$ 具有促炎症活性, 该活性及其早期产生 (炎症的初始阶段) 使其可能成为一些重要疾病的组织损伤的介导者, 这些疾病包括 (但不限于) 心肌梗塞、卒中和循环休克。特别重要的可能是 $\text{TNF } \alpha$ 诱导的粘着分子 (如 (细胞) 间粘着分子 (ICAM) 或内皮细胞-白细胞粘着分子 (ELAM)) 的表达 (Munro 等, *Am. J. Path.* 135(1), 121-132 (1989))。

用抗 $\text{TNF } \alpha$ 单克隆抗体阻断 $\text{TNF } \alpha$ 证明对类风湿性关节炎有益 (Elliot 等, *Int. J. Pharmac.* 1995 17(2), 141-145)。高水平 $\text{TNF } \alpha$ 与节段性回肠炎有关 (von Dullemen 等, *Gastroenterology*, 1995 109(1), 129-135), 用 $\text{TNF } \alpha$ 抗体治疗获得了临床效果。

此外, 已知 $\text{TNF } \alpha$ 是激活 HIV-1 的逆转录病毒复制的强激活剂 (Duh 等, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 86, 5974-5978 (1989); Poll 等, 同上, 87, 782-785 (1990); Monto 等, *血液* 79, 2670 (1990); Clouse 等, *免疫学杂志*, 142, 431-438 (1989); Poll 等, *AIDS Res. Hum. Retrovirus*, 191-197 (1992))。AIDS 来自带有人免

疫缺陷病毒 (HIV) 的 T 淋巴细胞的感染。至少 3 型或株 HIV 已被鉴定, 即 HIV-1、HIV-2 和 HIV-3。HIV 感染的结果, T 细胞介导的免疫受损, 受感染的个体出现严重的机会感染和/或罕见的肿瘤。HIV 进入 T 淋巴细胞需要 T 淋巴细胞激活。其它病毒, 如 HIV-1、HIV-2 在 T 细胞激活后感染 T 淋巴细胞, 这些病毒蛋白的表达和/或复制由这种 T 细胞激活所介导或维持。一旦激活的 T 细胞感染了 HIV, 该 T 淋巴细胞必须继续维持在激活状态, 使 HIV 基因表达和 HIV 复制。细胞因子 (特别是 $\text{TNF}\alpha$) 通过在 T 淋巴细胞激活上起作用而与激活的 T 细胞介导的 HIV 蛋白表达和/或病毒复制有关。因此, 干扰细胞因子的活性, 如阻止或限制 HIV 感染者体内细胞因子 (特别是 $\text{TNF}\alpha$) 的产生, 有助于抑制 HIV 感染所引起的 T 淋巴细胞的维持。

HIV 感染的维持上也涉及单核细胞、巨噬细胞和有关的细胞, 如星形细胞(枯否氏细胞)和(神经)胶质细胞。这些细胞象 T 细胞一样, 是病毒复制的靶细胞, 病毒复制的水平依赖于这些细胞的激活状态 (Rosenberg 等, HIV 感染的免疫致病机理, *Advances in Immunology*, 57 (1989))。已证明细胞因子 (如 $\text{TNF}\alpha$) 激活单核细胞和/或巨噬细胞中 HIV 的复制 (Poli 等, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 87, 782-784 (1990))。因此, 阻止或抑制细胞因子的产生或其活性有助于限制 T 细胞 HIV 的发展。另外的研究将 $\text{TNF}\alpha$ 确定为 HIV 体外激活的共同因子, 提出了经由该的细胞质内发现的核调节蛋白的明确的作用机制 (Osborn 等, *PNAS* 86, 2336-2340)。这一证据提示, $\text{TNF}\alpha$ 合成的减少可能通过减少转录而减少病毒产生从而在 HIV 感染中具有抗病毒效应。

$\text{TNF}\alpha$ 可诱导潜伏的 HIV 病毒在 T 细胞和巨噬细胞细胞系中复制 AIDS 病毒 (Folks 等, *PNAS* 86, 2365-2368 (1989))。有人提出病毒诱导激活的分子机理是通过 $\text{TNF}\alpha$ 激活细胞的细胞质中所发现的基因调节蛋白 ($\text{NF}\kappa\text{B}$) 的能力而起作用, 该基因调节蛋白结合于病毒调节基因序列 (LTR) 而促进 HIV 的复制 (Osborn 等, *PNAS* 86, 2336-2340 (1989))。患者血清 $\text{TNF}\alpha$ 提高、外周血单核细胞中 $\text{TNF}\alpha$ 自发产生, 提示 AIDS 中 $\text{TNF}\alpha$ 与恶病质有关 (Wright 等, *J. Immunol.* 141(1), 99-104 (1988))。由于所提到的同样的理由, 其它病毒感染, 如巨细胞病毒 (CMV)、流感病毒、腺病毒和疱疹病毒族, 涉及 $\text{TNF}\alpha$ 各种作用。

核因子 κB ($\text{NF}\kappa\text{B}$) 是一种多效转录激活剂 (Lenardo 等, *Cell* 1989, 58, 227-29)。作为转录激活剂, $\text{NF}\kappa\text{B}$ 与各种疾病和炎症状态有关, 据认为, 它调节包括但不限于 $\text{TNF}\alpha$ 的细胞因子的水平, 还是 HIV 转录的激活剂 (Dbaibo 等, *J. Biol. Chem.* 1993, 17762-66; Duh 等, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1989, 86, 5974-78;

Bachelierie 等, 自然 1991, 350, 709-12; Boswas 等, 获得性免疫缺陷综合征杂志 1993, 6, 778-786; Suzuki 等, Biochem. And Biophys. Res. Comm. 1993, 193, 277-83; Suzuki 等, 同上, 1992, 189, 1709-15; Suzuki 等, Biochem. Mol. Bio. Int. 1993, 31(4), 693-700; Shakhov 等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1990, 171, 35-47; 和 Staal 等, 同上 1990, 87, 9943-47)。因此, FN κ B 结合的抑制可调节细胞因子基因的转录, 通过这种调控和其他机制, 可用于各种疾病状态的抑制。本说明书中描述的化合物可抑制核中 NF κ B 的作用, 从而在治疗各种疾病中 5 有用, 这些疾病包括 (但不限于) 类风湿性关节炎、类风湿性脊椎炎、骨关节炎、其它关节疾病、脓毒性休克、脓毒血症 (sepsis)、内毒素性休克、移植物抗宿主疾病、消瘦、节段性回肠炎、溃疡性结肠炎、多发性硬化、全身性红斑狼疮、麻风 ENL、HIV、AIDS 和 AIDS 机会感染。TNF α 和 NF κ B 水平受相互反馈径 10 路的影响。如上所述, 本发明化合物影响 TNF α 和 NF κ B 两者的水平。

很多细胞功能受 3', 5'-环腺苷酸 (cAMP) 水平的调节。这种细胞功能有助于炎症和包括哮喘、炎症和其它状态的疾病 (Lowe 和 Cheng, Drug of the Future, 15 17(9), 799-807, 1992)。现已证明, 炎性白细胞中 cAMP 的升高抑制了它们的激活及其后炎症介质 (包括 TNF α 和 NF κ B) 的释放。CAMP 水平的升高也导致气管平滑肌的松弛。磷酸二酯酶通过水解控制 cAMP 的水平, 已证明磷酸二酯酶的抑制剂提高 cAMP 的水平。

TNF α 水平的降低和/或 cAMP 水平的升高构成了治疗很多炎症性、感染性、20 免疫性或恶性疾病的有价值的治疗策略。这些疾病包括 (但不限于) 脓毒性休克、败血症、内毒素性休克、血液动力学性休克和败血症综合征、局部缺血后再灌注损伤、疟疾、分支杆菌感染、脑膜炎、牛皮癣、充血性心力衰竭、纤维变性疾病、恶病质、移植物排斥反应、癌症、自身免疫性疾病、AIDS 机会感染、类风湿性关节炎、类风湿性脊椎炎、骨关节炎、其它关节炎状态、节段性回肠炎、溃疡性结 25 肠炎、多发性硬化、全身性红斑狼疮、麻风 ENL、放射性损伤及氧过多肺泡损伤。早先针对抑制 TNF α 效应的努力系从应用类固醇 (如地塞米松和泼尼松龙) 到使用多克隆和单克隆抗体 (Beutler 等, Science 234, 470-474 (1985); WO 92/11383)。

基质金属蛋白酶 (MMP) 抑制与 TNF 的抑制有关 (Mohler 等, Nature, 370, 218-220 (1994))。MMP, 即基质因子 (matrixin), 是分泌出来的、结合于膜的 30 锌内肽酶, 它在生理和病理性组织降解中起着关键作用。见 Yu 等, Drugs & Aging, 1997, (3):229-244; Wojtowicz-Praga 等, Int. New Drugs, 16:61-75 (1997)。这些酶能降解细胞外基质的成分, 包括纤维或非纤维胶原、纤连蛋白、层粘连蛋

白和膜糖蛋白。通常，在细胞分裂、基质合成和基质降解（在细胞因子的控制下）、生长因子及细胞基质相互作用之间存在精细的平衡。但是，在病理情况下，这一平衡可能被破坏。伴有不希望有的 MMP 水平的状况和疾病包括（但不限于）肿瘤转移、侵袭和生长、类风湿性关节炎、骨关节炎、骨质减少（如骨质疏松）、牙周炎、牙龈炎、角膜表层或胃溃疡。

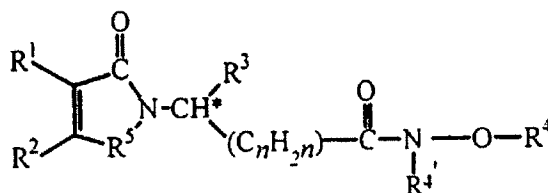
在很多癌症中可检出 MMP 活性的提高（Denis 等，Invest. New Drugs, 15: 175-185 (1987)），据信，MMP 与 TNF 一起，与血管生成和肿瘤转移的侵袭过程有关。

10 详细描述

本发明基于如下发现：此处更详细描述某些类型的非多肽化合物降低 TNF α 水平、提高 cAMP 水平和抑制磷酸二酯酶。

本发明特别是关于：

(a) 下式所示化合物



I.

15

其中

R^1 和 R^2 相互独立地为氢、低级烷基，或 R^1 和 R^2 连接在一起，并和各自所结合的碳原子一起，为未取代的或被 1-4 个取代基取代的 σ -亚苯基、 σ -亚萘基或环己烯-1,2-二基，取代基独立地选自以下基团：硝基、氰基、三氟甲基、乙酯基、甲酯基、丙酯基、乙酰基、氨基甲酰基、乙酰氧基、羧基、羟基、氨基、烷氨基、二烷氨基、酰氨基、1-10 个碳原子的烷基、1-10 个碳原子的烷氧基，及卤素；

R^3 为被 1-4 个取代基取代的苯基，取代基选自硝基、氰基、三氟甲基、乙酯基、甲酯基、丙酯基、乙酰基、氨基甲酰基、乙酰氧基、羧基、羟基、氨基、1-10 个碳原子的烷基、1-10 个碳原子的烷氧基、1-10 个碳原子的烷硫基、苄氧基、3-6 个碳原子的环烷氧基、 C_{4-6} 亚环烷基甲基、 C_{3-10} 亚烷基甲基、2,3-二氢化茚基氧基，及卤素；

R^4 为氢、1-6 个碳原子的烷基、苯基或苄基；

R^4 为氢或 1—6 个碳原子的烷基；

R^5 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 或 $-\text{NHCO}-$ ；

N 为 0、1 或 2；和

(b) 含有可被质子化的氮原子的所述化合物的酸加成盐。

- 5 除非另有所指，术语烷基表示含有 1—8 个碳原子的一价饱和支链或直链。这样的烷基的代表为甲基、乙基、丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。烷氧基指通过醚氧原子与分子的其余部分结合的烷基。这样的烷氧基的代表为甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基。

- 10 在有资格的专业人员监督下，式 I 化合物可用来抑制 $\text{TNF } \alpha$ 的不希望有的作用和抑制磷酸二酯酶。这些化合物可给需要治疗的哺乳动物口服、直肠给药或胃肠外给药，可单独给药或与包括抗生素、类固醇等治疗剂联合给药。

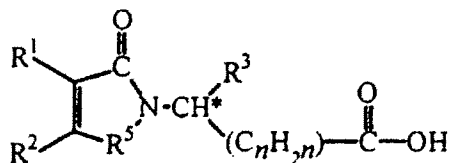
本发明的化合物还可分别局部用于治疗或预防过量 $\text{TNF } \alpha$ 产生所介导或加剧的局部疾病状况，如病毒感染（如由疱疹病毒一起的感染）或病毒性结膜炎、牛皮癣、特应性皮炎等。

- 15 本发明的化合物还可用于需要预防或抑制 $\text{TNF } \alpha$ 产生的人以外的哺乳动物的兽医治疗。动物上需处理（治疗或预防）的 $\text{TNF } \alpha$ 介导的疾病包括上面提到的那些疾病状态，但特别是病毒感染。例如，猫免疫缺陷病毒、马感染性贫血病毒、公山羊关节炎病毒、绵羊脱髓鞘性脑白质炎病毒和梅迪病毒（meidi virus），以及慢病毒。

- 20 本发明还涉及抑制 MMP 的化合物，其组合物及其在治疗伴有不希望有的 MMP 产生或活性的疾病和紊乱上的应用。这些化合物能抑制结缔组织损坏，可用于治疗或预防涉及组织损坏的病况。这些病况病况（但不限于）治疗转移、侵袭和生长、类风湿性关节炎、骨关节炎、骨质疏松等骨质缺乏症、牙周炎、牙龈炎和角膜上皮或胃溃疡。

- 25 因而，本发明还包括抑制 MMP 的式 I 所示化合物，以及包括给予有效量式 I 所示化合物的治疗方法。

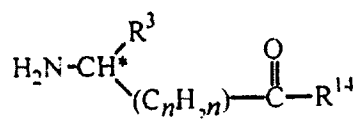
式 I 化合物可用如下方法容易地制得：将下式所示羧酸化合物



II

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 和 n 如上所述，在偶联剂存在下，与盐酸羟胺或盐酸烷氧基胺反应。反应通常在四氢呋喃等惰性溶剂中、在氮气等惰性气体氛围下进行。可采用室温。当反应基本完成时，可简单地通过加水而容易地分离出产物。

此处用作中间体的式 II 化合物在美国专利 No. 5,605,914 中有描述，其揭示内容纳入本文作为参考。简言之，通过下式所示氨基酸



III

其中 R^{14} 是羟基或一个保护基，与酸酐、N-乙酯基二酰亚胺、二醛或 *o*-溴代芳香酸反应，可制得这样的中间体。

此处所用的保护基指通常在最终治疗化合物中未出现、但为了保护一些基团而在合成的某个阶段特意引入的基团，否则这些基团在化学处理过程中可能发生改变。在合成的后阶段将这些保护基除去，因此带这样的保护基的化合物主要作为化学中间体有其重要意义（尽管一些衍生物也显示生物活性）。因此，并不严格要求保护基的精确结构。这样的保护基形成和除去的各种反应在很多标准著作中有描述，这些著作包括，例如，“有机化学中的保护基”，Plenum Press，伦敦和纽约，1973；Greene, Th. W. “有机合成中的保护基”，Wiley，纽约，1981；“肽”，第一卷，Schröder & Lubke，Academic Press，伦敦和纽约，1965；“有机化学方法”，Houben-Weyl，第4版，Vol. 15/I，Georg Thieme Verlag，Stuttgart 1974，它们所揭示的内容均纳入本文作为参考。

任何一个上述反应中，可采用硝基化合物，通过催化加氢反应将硝基转化为氨基。或者，将受保护的氨基裂解，产生相应的氨基化合物。可用在温和条件下可选择性地除去的酰基将氨基作为酰胺保护起来，这些酰基尤其是苄氧基羰基、甲酰基或在羰基的 1-位或 α -位上有支链的低级烷酰基，特别是叔烷酰基，如新戊酰基，这是羰基的 α 位上被取代的低级烷酰基，如三氟乙酰基那样。

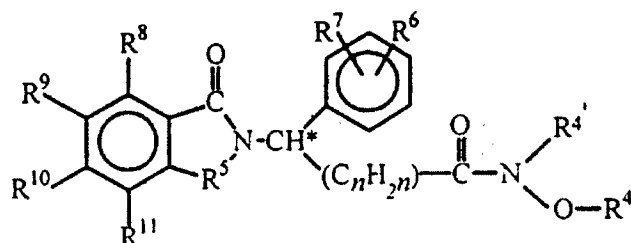
式 I 化合物具有至少一个手性中心（用“*”表示），可以旋光异构体的形式存在。这些异构体的外消旋体及各个异构体本身、以及有两个手性中心时的非对映异构体均在本发明的范围内。外消旋体可直接使用，或可用手性吸附剂用色谱法机械分离成各个异构体。或者，可用手性酸或碱形成盐来制备手性形式的各个异构体或从混合物中进行化学分离，例如，10-樟脑磺酸、樟脑酸、 α -溴代樟脑

酸、甲氧基乙酸、酒石酸、二乙酰基酒石酸、苹果酸、吡咯烷酮-5-羧酸等，然后将拆分的碱中的一个或两个游离出来，任意地重复该过程，以致于得到基本上没有另一个异构体的一个或两个异构体，即光学纯度>95%的形式。

本发明还涉及式 I 化合物的生理学上可接受的无毒酸加成盐。这样的盐包括
5 从有机和无机酸衍生的盐，例如（并非限制）盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸、甲磺酸、乙酸、酒石酸、乳酸、琥珀酸、柠檬酸、苹果酸、马来酸、山梨酸、乌头酸、水杨酸、苯二甲酸、双羟萘酸、庚酸等。

本发明还涉及式 I 化合物与碱形成的生理学上可接受的无毒盐，如钠盐、钾盐、铝盐等。

10 较佳的第一亚组包含下式所示化合物：



IV.

其中

R^4 为氢或 1-4 个碳原子的烷基；

$R^{4'}$ 为氢或 1-4 个碳原子的烷基；

15 R^5 为 $C=O$ 或 CH_2 ；

R^6 和 R^7 各自独立地为硝基、氰基、三氟甲基、乙酯基、甲酯基、丙酯基、乙酰基、氨基甲酰基、乙酰氧基、羧基、羟基、氨基、1-4 个碳原子的烷基、1-4 个碳原子的烷氧基、3-6 个碳原子的环烷氧基、6-10 个碳原子的二环烷基、2,3-二氢化茚基氧基、 C_{4-6} 亚环烷基甲基、 C_{3-10} 亚烷基甲基，或卤素；

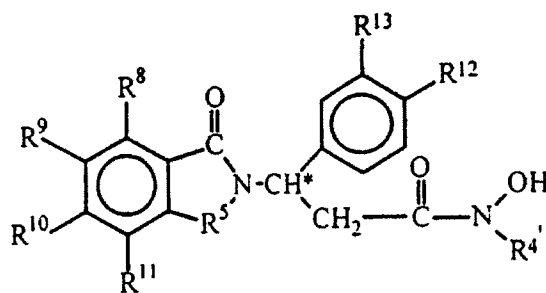
20 R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 各自独立地为氢、硝基、氰基、三氟甲基、乙酯基、甲酯基、丙酯基、乙酰基、氨基甲酰基、乙酰氧基、羧基、羟基、氨基、烷氨基、二烷氨基、酰氨基、1-10 个碳原子的烷基、1-10 个碳原子的烷氧基，和卤素；和

N 为 1。

25 在式 IV 所示化合物中， R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 均为氢、卤素、1-4 个碳原子的烷基或 1-4 个碳原子的烷氧基的化合物，及 R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 中有一个为氢、羟基或甲基而其余 R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 为氢的化合物是特别好的。

00.01.31

最佳的亚组包含下式所示化合物:



V.

其中

$R^{4'}$ 为氢或 1—4 个碳原子的烷基;

5 R^5 为 $C=O$ 或 CH_2 ;

R^{12} 和 R^{13} 各自独立地为 1—4 个碳原子的烷氧基、3—6 个碳原子的环烷氧基、 C_{4-6} 亚环烷基甲基、 C_{3-10} 亚烷基甲基, 或 2, 3-二氢化茚基氧基; 和

R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 各自独立地为氢、硝基、氰基、三氟甲基、乙酯基、甲酯基、丙酯基、乙酰基、氨基甲酰基、乙酰氧基、羧基、羟基、氨基、烷氨基、二烷氨基、酰氨基、1—10 个碳原子的烷基、1—10 个碳原子的烷氧基, 和卤素。

在式 V 所示化合物中, R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 均为氢、卤素、1—4 个碳原子的烷基或 1—4 个碳原子的烷氧基的化合物, 及 R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 中有一个为氨基或羟基而其余 R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 为氢的化合物是特别好的。

特别好的化合物包括: 3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-(1-氧代异二氢氮杂茚基)丙酰胺、3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-甲氧基-3-(1-氧代异二氢氮杂茚基)丙酰胺、N-苄氧基-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-邻苯二甲酰亚氨基丙酰胺、N-苄氧基-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-(3-硝基邻苯二甲酰亚氨基)丙酰胺、N-苄氧基-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-(1-氧代异二氢氮杂茚基)丙酰胺、3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-邻苯二甲酰亚氨基丙酰胺、N-羟基-3-(3, 4-二甲氧基苯基)-3-邻苯二甲酰亚氨基丙酰胺、3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-(3-硝基邻苯二甲酰亚氨基)丙酰胺、N-羟基-3-(3, 4-二甲氧基苯基)-3-(1-氧代异二氢氮杂茚-2-基)丙酰胺、3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-(4-甲基邻苯二甲酰亚氨基)丙酰胺、3-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-邻苯二甲酰亚氨基丙酰胺、3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-(1, 3-二氧代-2, 3-二氢-1H-苯并(f)异氮杂茚-2-基)丙酰胺、N-羟基-3-{3-(2-丙氧基)-4-甲氧基苯基}-3-邻苯二甲酰亚氨基丙酰胺、3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-(3, 6-二氟

邻苯二甲酰亚氨基)-N-羟基丙酰胺、3-(4-氨基邻苯二甲酰亚氨基)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基丙酰胺、3-(3-氨基邻苯二甲酰亚氨基)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基丙酰胺、N-羟基-3-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(1-氧代异二氢氮杂茛基)丙酰胺、3-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-(1-氧代异二氢氮杂茛基)丙酰胺和 N-苄氧基-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-(3-硝基邻苯二甲酰亚氨基)丙酰胺。

口服剂型包括片剂、胶囊剂、糖衣药丸和类似形状的压缩药物剂型，每单位剂量包含 1—100mg 药物。包含 20—100mg/ml 的等渗盐水溶液可用于非胃肠给药，包括肌内、鞘内、静脉内和动脉内途径给药。使用用常规载体（如可可脂）配制的栓剂可进行直肠给药。

药物组合物包含一种或几种式 I 化合物及至少一种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。制备这些组合物时，活性成分通常与赋形剂混合或用赋形剂稀释，或包在可以呈胶囊或小袋形的载体中。当赋形剂起稀释剂作用时，可以是固体、半固体或液体物质，它们对于活性成分起着赋形剂、载体或介质的作用。因此，组合物可以是片剂、丸剂、粉剂、酏剂、混悬剂、乳剂、溶液剂、糖浆剂、软和硬明胶胶囊、栓剂、灭菌注射溶液和灭菌包装粉剂。合适的赋形剂有例如乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、淀粉、阿拉伯树胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水、糖浆和甲基纤维素。制剂还可包含滑石粉、硬脂酸镁和矿物油等润滑剂及湿润剂、乳化剂和悬浮剂，以及羟基苯甲酸甲酯和丙酯等防腐剂、甜味剂或调味剂。

组合物较佳地为配制成单位剂量形式（即适合作单次剂量的物理上分开的形式）或在给人和其它哺乳动物的单次或多次剂量给药方案中拟一次给药的预定部分，每一单位含计算出的产生所需治疗效应的预定量活性物质及合适的药物赋形剂。可采用本领域熟知的方法配制组合物，以使活性成分在给药后立即、持续或延缓释放。

可用常规方法进行 $\text{TNF } \alpha$ 的酶联免疫吸附试验。用 Ficoll-Hypaque 密度离心从正常供体分离出 PBMC。将细胞在补充 10% AB+ 血清、2mM L-谷氨酸、100U/ml 青霉素和 100mg/ml 链霉素的 RPMI 中进行培养。药物溶于二甲亚砜（sigma Chemical）中，并以补加 RPMI 稀释。在存在或不存在药物的情况下，PBMC 悬浮液中二甲亚砜的终浓度均为 0.25wt%。从 50mg/ml 开始，以半对数稀释进行药物试验。在加 LPS 前一小时，在 96 孔板中的 PBMC (10^6 个细胞/ml) 中加入药物。在存在或不存在药物的情况下，用得自明尼苏达沙门氏菌 R595 的 LPS (List

Biological Labs, Campbell, CA) 1mg/ml 处理来刺激 PBMC (10^6 个细胞/ml)。然后将细胞于 37°C 培养 18—20 小时。收集上清液, 立即测定 $\text{TNF } \alpha$ 水平或于 -70°C 冷冻保存 (不超过 4 天) 直至测定。用人 $\text{TNF } \alpha$ ELISA 药盒 (ENDOGEN, Boston, MA), 按制造商的说明, 测定上清液中 $\text{TNF } \alpha$ 的浓度。

- 5 磷酸二酯酶可用常规方法进行测定。例如, 用 Hill 和 Mitchell 的方法, 使前单核细胞系的 U937 细胞长成 1×10^6 个细胞/ml, 离心收集。用磷酸盐缓冲盐水洗涤 1×10^9 个细胞的细胞团, 然后于 -70°C 冷冻, 用于以后的纯化, 或立即在冷的制匀浆缓冲液 (20mM Tris-HCl, pH 7.1; 3 mM 2-巯基乙醇; 1 mM 氯化镁; 0.1 mM 乙二醇双乙胺醚-N,N'-四乙酸 (EGTA); $1 \mu\text{M}$ 苯基甲基磺酰氟 (PMSF) 和 $1 \mu\text{g/ml}$ 亮抑蛋白酶肽) 中融解。Dounce 匀浆器中将细胞冲击 20 下制成匀浆, 离心得到含胞质部分的上清液。然后将上清液加载到以制匀浆的缓冲液平衡过的 Sephacryl S-200 柱上。用制匀浆缓冲液以约 0.5 ml/分钟的速度洗脱磷酸二酯酶, 测定各流分的磷酸二酯酶活性-/+环戊苯吡酮。收集含磷酸二酯酶活性 (环戊苯吡酮敏感) 的流分, 分若干份供以后使用。

- 15 根据 Hill 和 Mitchell 描述的法进行磷酸二酯酶测定。在含各种 Celgene 化合物、50 mM Tris-HCl (pH 7.5)、5 mM 氯化镁和 $1 \mu\text{M}$ cAMP (其中 1% 为 ^3H cAMP) 的总体积 $100 \mu\text{l}$ 的溶液中进行测定。反应液于 30°C 培育 30 分钟, 煮沸 2 分钟以终止反应。预先确定用于这些试验的含磷酸二酯酶 IV 提取液的量, 以使反应在线性范围内进行, 总底物消耗少于 15%。终止反应后, 样品于 4°C 冷却, 然后
 - 20 用 10 mg/ml 蛇毒 $10 \mu\text{l}$ 于 30°C 处理 15 分钟。加入 $200 \mu\text{l}$ 季铵离子交换树脂 (AG1-X8, BioRad) 15 分钟, 除去未用的底物。将样品于 300 rpm 离心 5 分钟, 取 $50 \mu\text{l}$ 水相用于计数。每一数据点作双份试验, 活性表示为对照的百分数。从三次独立试验的最小一次的剂量反应曲线确定化合物的 IC_{50} 。

- 25 下面的实施例将作为本发明本质的进一步代表, 但不应认为是对其范围的限制, 其范围仅仅由所附的权利要求来限定。

实施例 1

3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-(1-氧代异二氢氮杂茛基)丙酰胺

将 3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-(1-氧代异二氢氮杂茛基)丙酸 (15.0 g, 42.7 mmol) 和 N,N'-羰基二咪唑 (7.27 g, 44.8 mmol) 在四氢呋喃 (50 ml) 中的混合物在氮气和室温条件下搅拌 2 小时。向所得的溶液中加入盐酸羟胺 (3.86 g, 55.5 mmol)。将所得的悬浮液搅拌 18 小时。向悬浮液中加水 (150 ml)，继续搅拌 1 小时。将悬浮液过滤，固体用水 (5×30 ml) 和乙醚 (2×20 ml) 洗涤，然后真空干燥过夜 (60℃, <1 托)，得到 3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-(1-氧代异二氢氮杂茛基)丙酰胺，为白色固体 (13.0 g, 得率 82%)：

mp, 167-168 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.29 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 2.81-2.86 (m, 2H, CH₂), 3.72 (s, 3H, CH₃), 3.96-4.04 (m, 2H, CH₂), 4.13 (d, J = 17.5 Hz, 1H, CHH), 4.54 (d, J = 17.5 Hz, 1H, NCHH), 5.73 (t, J = 7.9 Hz, 1H, NCH), 6.84-6.92 (m, 3H, Ar), 7.43-7.68 (m, 4H, Ar), 8.83 (br.s, 1H, OH), 10.61 (br s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 14.68, 35.04, 46.22, 51.20, 55.44, 63.73, 111.85, 112.19, 119.21, 122.78, 123.43, 127.83, 131.29, 131.85, 132.27, 141.67, 147.85, 148.42, 165.99, 166.82.

计算值 (C₂₀H₂₂N₂O₅): C, 64.85; H, 5.99; N, 7.56.

实测值: C, 64.73; H, 6.17; N, 7.36.

以类似方式，用 3-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-(4-甲基邻苯二甲酰亚氨基)丙酸 (2.0 g, 4.7 mmol)、羰基二咪唑 (842 mg, 5.19 mmol) 和盐酸羟胺 (426 mg, 6.13 mmol) 在四氢呋喃 (10 ml) 中制得 3-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-(4-甲基邻苯二甲酰亚氨基)丙酰胺。产物为白色固体 (1.34 g, 得率 65%)：

mp, 112.0-116.0 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.56-1.87 (m, 8H, C₅H₈), 2.47 (s, 3H, CH₃), 3.09 (d, J = 7.8 Hz, 2H, CH₂), 3.70 (s, 3H, CH₃), 4.71-4.74 (m, 1H, OCH), 5.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H, NCH), 6.88 (br s, 2H, Ar), 7.01 (br s, 1H, Ar), 7.61-7.76 (m, 3H, Ar), 8.79 (br s, 1H, OH), 10.59 (br s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 21.34, 23.53, 32.19, 34.29, 50.12, 55.54, 79.56, 112.06, 114.10, 119.65, 123.05, 123.53, 128.62, 131.27, 131.60, 134.92, 145.58, 146.72, 149.13, 166.03, 167.64, 167.75; Anal Calcd for C₂₄H₂₆N₂O₆ · 1.2 H₂O: C, 62.65; H, 6.22; N, 6.09.

计算值 (C₂₄H₂₆N₂O₆ · 1.2H₂O): C, 62.65; H, 6.22; N, 6.09.

实测值: C, 62.56; H, 6.12; N, 5.87.

实施例 2

3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-(4-甲基邻苯二甲酰亚氨基)丙酰胺

- 5 A. 将 3-氨基-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)丙酸 (3.00 g, 12.5 mmol) 和 4-甲基邻苯二甲酸酐 (2.13 g, 12.5 mmol, 95%) 的乙酸溶液在氮气下搅拌加热回流 18 小时。将混合物冷却至室温。真空除去溶剂, 得一油状物。将所得的油状物与乙酸乙酯 (10 ml)、己烷 (10 ml) 和水 (30 ml) 一起搅拌 30 分钟。所得悬浮液过滤。固体用水 (3×10 ml) 和己烷 (3×10 ml) 洗涤, 然后真空干燥过夜 (60 °C, <1 托), 得到 3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-(4-甲基邻苯二甲酰亚氨基)丙酸, 为白色固体 (3.4 g, 得率 71%) :

mp. 134.0-136.0 °C;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.31 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 2.47 (s, 3H, CH₃), 3.23 (dd, J = 6.7, 16.5 Hz, 1H, CHH), 3.50 (dd, J = 9.2, 16.5 Hz, 1H, CHH), 3.72 (s, 3H, CH₃), 3.97 (q, J = 6.9 Hz, 2H, CH₂), 5.58 (dd, J = 6.7, 9.1 Hz, 1H, NCH), 6.90-6.95 (m, 2H, Ar), 7.01 (br s, 1H, Ar), 7.61-7.76 (m, 3H, Ar), 12.4 (br s, 1H, OH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 14.65, 21.32, 36.09, 50.04, 55.45, 63.72, 111.79, 112.15, 119.29, 123.08, 123.58, 128.51, 131.35, 131.49, 134.95, 145.63, 147.75, 148.53, 167.67, 167.78, 171.72;

- 10 计算值 (C₂₁H₂₁NO₆): C, 65.79; H, 5.52; N, 3.65.

实测值: C, 65.46; H, 5.57; N, 3.31.

- B. 按实施例 1 的步骤, 在四氢呋喃 (8 ml) 中, 从 3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-(4-甲基邻苯二甲酰亚氨基)丙酸 (2.40 g, 6.26 mmol)、N,N'-羰基二咪唑 (1.12 g, 6.91 mmol) 和盐酸羟胺 (530 mg, 7.62 mmol) 制得 3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-(4-甲基邻苯二甲酰亚氨基)丙酰胺, 所得的 3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-(4-甲基邻苯二甲酰亚氨基)丙酰胺为白色固体 (2.19 g, 得率 88%) :

mp, 180.0-181.5 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.31 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 2.49 (s, 3H, CH₃), 3.09 (d, J = 7.9 Hz, 2H, CH₂), 3.71 (s, 3H, CH₃), 3.97 (q, J = 7.0 Hz, 2H, CH₂), 5.65 (t, J = 7.9 Hz, 1H, NCH), 6.89 (br s, 2H, Ar), 7.01 (br s, 1H, Ar), 7.61-7.74 (m, 3H, Ar), 8.78 (br s, 1H, OH), 10.57 (br s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 14.67, 21.33, 34.31, 50.14, 55.45, 63.72, 111.75, 112.33, 119.61, 123.03, 123.52, 128.63, 131.32, 131.61, 134.88, 145.54, 147.67, 148.52, 166.02, 167.62, 167.73;

计算值 (C₂₁H₂₂N₂O₆): C, 63.31; H, 5.57; N, 7.03.

- 20 实测值: C, 63.29; H, 5.69; N, 6.86.

实施例 3

3-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-邻苯二甲酰亚氨基丙酰胺

- A. 将 3-氨基-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)丙酸 (3.00 g, 10.8 mmol) 和碳酸钠 (1.20 g, 11.3 mmol) 在乙腈 (30 ml) 和水 (30 ml) 中的混合物在氮气下
 5 室温搅拌 15 分钟。向所得的溶液中加入 N-乙氧基羰基邻苯二甲酰亚胺 (2.36 g, 10.8 mmol)。所得混合物室温搅拌 18 小时。真空除去大部分溶剂。向溶液中加入盐酸(6N)直至溶液的 pH < 1, 得一悬浮液, 继续搅拌 1 小时。将悬浮液过滤, 固体用水 (2×10 ml) 洗涤, 然后真空干燥过夜 (60℃, < 1 托), 得到 3-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-3-邻苯二甲酰亚氨基丙酸, 为一白色固体 (3.0 g, 得率
 10 68%) :

mp, 168.0-169.0 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.55-1.88 (m, 8H, C₅H₈), 3.27 (dd, J = 6.9, 16.5 Hz, 1H, CHH), 3.51 (dd, J = 8.9, 16.5 Hz, 1H, CHH), 3.71 (s, 3H, CH₃), 4.71-4.75 (m, 1H, CH), 5.61 (dd, J = 6.9, 8.8 Hz, 1H, NCH), 6.87-6.95 (m, 2H, Ar), 7.03 (br s, 1H, Ar), 7.81-7.91 (m, 4H, Ar), 12.4 (br s, 1H, OH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 23.51, 32.14, 32.17, 36.07, 50.08, 55.52, 79.57, 112.15, 113.97, 119.39, 123.17, 131.09, 131.19, 134.66, 146.77, 149.16, 167.67, 171.72;

计算值 (C₂₃H₂₃NO₆): C, 67.47; H, 5.66; N, 3.42.

实测值: C, 67.21; H, 5.46; N, 3.45.

- B. 按实施例 1 的步骤, 在四氢呋喃 (5 ml) 中, 从 3-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-3-邻苯二甲酰亚氨基丙酸 (1.50 g, 3.67 mmol)、N,N'-羰基二咪唑 (653
 15 mg, 4.03 mmol) 和盐酸羟胺 (308 mg, 4.43 mmol) 制得 3-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-邻苯二甲酰亚氨基丙酰胺, 所得的 3-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-邻苯二甲酰亚氨基丙酰胺为一白色固体 (1.45 g, 得率 93%) :

mp, 169.0-171.0 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.54-1.85 (m, 8H, C₅H₈), 3.09 (d, J = 7.9 Hz, 2H, CH₂), 3.69 (s, 3H, CH₃), 4.70-4.72 (m, 1H, CH), 5.67 (t, J = 7.9 Hz, 1H, NCH), 6.87 (br s, 2H, Ar), 7.01 (br s, 1H, Ar), 7.79-7.87 (m, 4H, Ar), 8.78 (br s, 1H, OH), 10.58 (1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 23.51, 32.17, 34.23, 50.19, 55.53, 79.57, 112.08, 114.16, 119.69, 123.11, 131.16, 131.20, 134.59, 146.73, 149.17, 166.01, 167.63;

- 20 计算值 (C₂₃H₂₄N₂O₆): C, 65.08; H, 5.70; N, 6.60.

实测值: C, 64.73; H, 5.60; N, 6.53.

实施例 4

N-羟基-N-甲基-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-(1-氧代异二氢氮杂茛苳基)丙酰胺

按实施例 1 的步骤, 在四氢呋喃 (10 ml) 中, 从 3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-(1-氧代异二氢氮杂茛苳基)丙酸 (1.0 g, 2.8 mmol)、羰基二咪唑 (500 mg, 3.1 mmol) 和盐酸 N-甲基羟胺 (300 mg, 3.5 mmol) 制得 N-羟基-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-(1-氧代异二氢氮杂茛苳基)丙酰胺, 所得的 N-羟基-N-甲基-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-(1-氧代异二氢氮杂茛苳基)丙酰胺为一白色固体 (650 mg, 得率 61%) :

mp. 122.0-124.5 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.43 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3), 3.14 (s, 3H, NCH_3), 3.37-3.48 (m, 2H, CH_2), 3.86 (s, 3H, CH_3), 4.02 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, CH_2), 4.11 (d, $J = 17.2$ Hz, NCHH), 4.51 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, NCHH), 5.95 (dd, $J = 6.5, 10.9$ Hz, 1H, NCH), 6.83-6.97 (m, 3H, Ar), 7.34-7.55 (m, 3H, Ar), 7.81 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, Ar), 9.44 (br s, 1H, OH); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 14.71, 36.04, 38.11, 48.14, 52.36, 55.95, 64.52, 111.42, 112.42, 119.45, 122.95, 123.63, 128.06, 130.57, 131.88, 141.72, 148.65, 149.18, 170.00, 170.17;

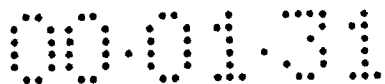
计算值 ($\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$): C, 65.61; H, 6.29; N, 7.29.

实测值: C, 65.56; H, 6.26; N, 7.09.

实施例 5

3-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-(4-甲基邻苯二甲酰亚氨基)丙酰胺

按实施例 1 的步骤, 在四氢呋喃 (10 ml) 中, 从 3-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-(4-甲基邻苯二甲酰亚氨基)丙酸 (2.0 g, 4.7 mmol)、羰基二咪唑 (842 mg, 5.19 mmol) 和盐酸羟胺 (426 mg, 6.13 mmol) 制得 3-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-(4-甲基邻苯二甲酰亚氨基)丙酰胺, 所得的 3-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-(4-甲基邻苯二甲酰亚氨基)丙酰胺为一白色固体 (1.34 g, 得率 65%) :



mp, 112.0-116.0 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.56-1.87 (m, 8H, C_5H_8), 2.47 (s, 3H, CH_3), 3.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, CH_2), 3.70 (s, 3H, CH_3), 4.71-4.74 (m, 1H, OCH), 5.65 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, NCH), 6.88 (br s, 2H, Ar), 7.01 (br s, 1H, Ar), 7.61-7.76 (m, 3H, Ar), 8.79 (br s, 1H, OH), 10.59 (br s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 21.34, 23.53, 32.19, 34.29, 50.12, 55.54, 79.56, 112.06, 114.10, 119.65, 123.05, 123.53, 128.62, 131.27, 131.60, 134.92, 145.58, 146.72, 149.13, 166.03, 167.64, 167.75;

计算值 ($\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 1.2\text{H}_2\text{O}$): C, 62.65; H, 6.22; N, 6.09.

实测值: C, 62.56; H, 6.12; N, 5.87.

5 实施例 6

3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-(1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-苯并(f)异氮杂茛-2-基)丙酰胺

- A. 按实施例 2A 的步骤, 在乙酸 (20 ml) 中, 从 3-氨基-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)丙酸 (3.00 g, 12.5 mmol)、2,3-萘二甲酸酐 (2.59 g, 12.5 mmol)
- 10 制得 3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-(1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-苯并(f)异氮杂茛-2-基)丙酸, 所得的 3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-(1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-苯并(f)异氮杂茛-2-基)丙酸为一灰白色固体 (4.9 g, 得率 93%):

mp, 193.0-194.0 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.32 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3), 3.34 (dd, $J = 7.1, 16$ Hz, 1H, CHH), 3.57 (dd, $J = 8.9, 16$ Hz, 1H, CHH), 3.74 (s, 3H, CH_3), 4.02 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H, CH_2), 5.71 (dd, $J = 7, 8$ Hz, 1H, NCH), 6.91-6.98 (m, 2H, Ar), 7.09 (br s, 1H, Ar), 7.74-7.78 (m, 2H, Ar), 8.23-8.27 (m, 2H, Ar), 8.50 (br s, 2H, Ar), 12.5 (br s, 1H, OH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 14.62, 36.03, 50.28, 55.43, 63.71, 111.79, 112.28, 119.45, 124.55, 126.87, 129.27, 130.24, 131.24, 135.03, 147.74, 148.57, 167.29, 171.75;

计算值 ($\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_6$): C, 68.73; H, 5.05; N, 3.34.

- 15 实测值: C, 68.59; H, 5.25; N, 3.17.

- B. 按实施例 1 的步骤, 在四氢呋喃 (8 ml) 中, 从 3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-(1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-苯并(f)异氮杂茛-2-基)丙酸 (2.00 g, 4.77 mmol)、N,N'-羰基二咪唑 (889 mg, 5.48 mmol) 和盐酸羟胺 (419 mg, 6.03 mmol)
- 20 制得 3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-(1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-苯并(f)异氮杂茛-2-基)丙酰胺, 所得的 3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-(1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-苯并(f)异氮杂茛-2-基)丙酰胺为一灰白色固体 (1.6 g, 得

率 77%) :

mp, 197.0–199.0 °C; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.33 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, CH_3), 3.11–3.28 (m, 2H, CH_2), 3.73 (s, 3H, CH_3), 4.00 (q, $J=7.0$ Hz, 2H, CH_2), 5.79 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, NCH), 6.87–7.09 (m, 2H, Ar), 7.10 (br s, 1H, Ar), 7.74–7.78 (m, 2H, Ar), 8.23–8.27 (m, 2H, Ar), 8.49 (br s, 1H, Ar), 8.85 (br s, 1H, OH), 10.66 (br s, 1H, NH); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 14.69, 34.27, 50.42, 55.45, 63.73, 111.73, 112.45, 119.82, 124.50, 127.04, 129.28, 130.26, 131.20, 135.05, 147.69, 148.58, 166.07, 167.30;

计算值 ($\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$): C, 66.35; H, 5.10; N, 6.45.

实测值: C, 66.22; H, 5.24; N, 6.08.

5

实施例 7

3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-甲氧基-3-(1-氧代异二氢氮杂茛基)丙酰胺

将 3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-(1-氧代异二氢氮杂茛基)丙酸 (500 mg, 1.41 mmol) 和 $\text{N,N}'$ -羰基二咪唑 (250 mg, 1.54 mmol) 在二氯甲烷 (30 ml) 中的混合物在氮气和室温条件下搅拌 30 分钟。向该溶液中加入盐酸 O-甲基羟胺 (175 mg, 2.09 mmol), 然后加入 1-甲基哌啶 (0.26 ml, 2.14 mmol)。将混合物室温搅拌 2 小时, 再加热回流 14 小时。将冷却后的反应混合物用盐酸 (1N, 25 ml)、饱和碳酸氢钠 (25 ml)、盐水 (25 ml) 洗涤, 然后用碳酸钠和硫酸钠干燥。真空除去溶剂, 得一固体, 将其与乙醚 (10 ml) 一起搅拌 30 分钟。将此悬浮液过滤, 固体用乙醚 (2×10 ml) 洗涤, 得到 3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-甲氧基-3-(1-氧代异二氢氮杂茛基)丙酰胺, 为白色固体 (360 mg, 得率 67%) :

mp, 138.0–139.5 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.41 (t, $J=6.9$ Hz, 3H, CH_3), 2.95 (dd, $J=4.6, 14.5$ Hz, 1H, CHH), 3.53 (dd, $J=11.2, 14.5$ Hz, 1H, CHH), 3.62 (s, 3H, CH_3), 3.84 (s, 3H, CH_3), 4.02 (q, $J=6.9$ Hz, 2H, CH_2), 4.23 (d, $J=17.1$ Hz, 1H, NCHH), 4.46 (d, $J=17$ Hz, 1H, NCHH), 5.49 (dd, $J=4.4, 10.3$ Hz, 1H, NCH), 6.78–6.99 (m, 3H, Ar), 7.27–7.51 (m, 3H, Ar), 7.78 (dd, $J=7.4$ Hz, 1H, Ar), 10.08 (br s, 1H, NH); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14.66, 37.52, 49.48, 54.94, 5.91, 64.01, 64.41, 111.37, 112.12, 119.26, 122.75, 123.54, 128.04, 131.38, 131.68, 132.58, 141.44, 148.56, 149.15, 167.81, 169.47.

计算值 ($\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$): C, 65.61; H, 6.29; N, 7.29.

实测值: C, 65.23; H, 6.52; N, 6.88.

实施例 8

N-苄氧基-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-邻苯二甲酰亚氨基丙酰胺

按实施例 1 的步骤, 在四氢呋喃 (6 ml) 中, 从 3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-邻苯二甲酰亚氨基丙酸 (869 mg, 2.36 mmol)、N,N'-羰基二咪唑 (410 mg, 2.53 mmol) 和盐酸 O-苄基羟胺 (444 mg, 2.78 mmol) 制得 N-苄氧基-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-邻苯二甲酰亚氨基丙酰胺, 所得的 N-苄氧基-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-邻苯二甲酰亚氨基丙酰胺为一白色固体 (1.05 g, 得率 94%) :

mp, 165.0-166.0 °C;

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.44 (t, J = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 2.95 (dd, J = 5.8, 14.0 Hz, 1H, CHH), 3.49 (t, J = 12.1 Hz, 1H, CHH), 3.83 (s, 3H, CH₃), 4.07 (q, J = 7.0 Hz, 2H, CH₂), 4.77 (br s, 2H, PhCH₂), 5.83 (dd, J = 6.0, 10.0 Hz, 1H, NCH), 6.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Ar), 7.06-7.09 (m, 2H, Ar), 7.25-7.85 (m, 5H, Ar), 7.66-7.71 & 7.74-7.79 (2ms, 4H, Ar), 8.34 (br s, 1H, NH); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 14.68, 35.66, 51.54, 55.88, 64.34, 78.13, 111.32, 12.52, 120.08, 123.29, 128.52, 128.67, 129.06, 131.26, 131.76, 133.98, 134.98, 148.31, 149.15, 167.38, 168.26.

计算值 (C₂₇H₂₆N₂O₆): C, 68.34; H, 5.52; N, 5.90.

10 实测值: C, 68.36; H, 5.47; N, 5.74.

实施例 9

N-苄氧基-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-(3-硝基邻苯二甲酰亚氨基)丙酰胺

15 按实施例 1 的步骤, 在四氢呋喃 (10 ml) 中, 从 3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-(3-硝基邻苯二甲酰亚氨基)丙酸 (1.30 g, 3.14 mmol)、N,N'-羰基二咪唑 (533 mg, 3.28 mmol) 和盐酸 O-苄基羟胺 (550 mg, 3.45 mmol) 制得 N-苄氧基-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-(3-硝基邻苯二甲酰亚氨基)丙酰胺, 所得的 N-苄氧基-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-(3-硝基邻苯二甲酰亚氨基)丙酰胺为
20 一黄色固体 (1.4 g, 得率 86%) :

mp, 137.0-139.0 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.30 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3), 3.05-3.16 (m, 2H, CH_2), 3.72 (s, 3H, CH_3), 4.09 (q, J = 6.8 Hz, 2H, CH_2), 4.64 (s, 2H, PhCH_2), 5.68 (t, J = 7.8 Hz, 1H, NCHH), 6.87-7.02 (m, 3H, Ar), 7.23-7.41 (m, 5H, Ar), 8.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H, Ar), 8.48 (s, 1H, Ar), 8.62 (dd, J = 1.8, 8.2 Hz, 1H, Ar), 11.24 (br s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 14.64, 34.17, 50.76, 55.45, 63.71, 76.67, 111.68, 112.37, 118.02, 119.76, 124.70, 128.16, 128.62, 129.75, 130.42, 132.52, 135.74, 135.79, 147.73, 148.69, 151.50, 165.73, 165.99, 166.17.

计算值 ($\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_8$): C, 62.42; H, 4.85; N, 8.09.

实测值: C, 62.34; H, 4.71; N, 8.05.

5 实施例 10

N-苄氧基-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-(1-氧代异二氢氮杂茛茛基)丙酰胺

按实施例 1 的步骤, 在四氢呋喃 (10 ml) 中, 从 3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-(1-氧代异二氢氮杂茛茛基)丙酸 (1.78 g, 5.00 mmol)、N,N'-羰基二咪唑 (850 mg, 5.24 mmol) 和盐酸 O-苄基羟胺 (940 mg, 5.89 mmol) 制得 N-苄氧基-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-(1-氧代异二氢氮杂茛茛基)丙酰胺, 所得的 N-苄氧基-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-(1-氧代异二氢氮杂茛茛基)丙酰胺为一白色固体 (1.73 g, 得率 75%):

mp, 132.0-133.0 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.29 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH_3), 2.83 (d, J = 7.8 Hz, 2H, CH_2), 3.72 (s, 3H, CH_3), 3.93-4.02 (m, 2H, CH_2), 4.09 (d, J = 17.5 Hz, 1H, NCHH), 4.51 (d, J = 17.5 Hz, 1H, NCHH), 4.59 (d, J = 11.3 Hz, 1H, PhCHH), 4.66 (d, J = 11.2 Hz, 1H, PhCHH), 5.74 (t, J = 7.8 Hz, 1H, NCH), 6.83-6.93 (m, 3H, Ar), 7.21-7.29 & 7.45-7.59 (m, 8H, Ar), 7.68 (d, J = 7.4 Hz, 1H, Ar), 11.17 (br s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 14.66, 35.08, 46.18, 51.29, 55.43, 63.71, 76.69, 111.82, 112.11, 119.25, 122.82, 123.44, 127.85, 128.17, 128.75, 131.31, 131.61, 132.17, 135.86, 141.68, 147.88, 148.45, 166.26, 166.88.

计算值 ($\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$): C, 70.42; H, 6.13; N, 6.08.

15 实测值: C, 70.31; H, 6.07; N, 5.88.

实施例 11

3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-邻苯二甲酰亚氨基丙酰胺

按实施例 1 的步骤, 在四氢呋喃 (6 ml) 中, 从 3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-邻苯二甲酰亚氨基丙酸 (1.00 g, 2.71 mmol)、N,N'-羰基二咪唑 (461 mg, 2.84

mmol) 和盐酸羟胺 (208 mg, 2.99 mmol) 制得 3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-邻苯二甲酰亚氨基丙酰胺, 所得的 3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-邻苯二甲酰亚氨基丙酰胺为一白色固体 (800 mg, 得率 77%) :

mp. 163.0-165.0 °C;

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.31 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH_3), 3.11 (d, J = 7.9 Hz, 2H, CH_2), 3.72 (s, 3H, CH_3), 3.97 (q, J = 6.9 Hz, 2H, CH_2), 5.67 (t, J = 7.8 Hz, 1H, NCH), 6.90 (br s, 2H, Ar), 7.02 (br s, 1H, Ar), 7.86 (br s, 4H, Ar), 8.79 (br s, 1H, OH), 10.59 (br s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 14.67, 34.22, 50.18, 55.44, 63.71, 111.73, 112.36, 119.65, 123.11, 131.18, 131.21, 134.56, 147.67, 148.53, 165.97, 167.61.

5 计算值 ($\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$): C, 62.49; H, 5.24; N, 7.29.

实测值: C, 62.43; H, 5.04; N, 7.20.

实施例 12

N-羟基-3-(3,4-二甲氧基苯基)-3-邻苯二甲酰亚氨基丙酰胺

10 按实施例 1 的步骤, 在四氢呋喃 (8 ml) 中, 从 3-(3,4-二甲氧基苯基)-3-邻苯二甲酰亚氨基丙酸 (1.82 g, 5.12 mmol)、N,N'-羰基二咪唑 (870 mg, 5.39 mmol) 和盐酸羟胺 (391 mg, 5.63 mmol) 制得 N-羟基-3-(3,4-二甲氧基苯基)-3-邻苯二甲酰亚氨基丙酰胺, 所得的 N-羟基-3-(3,4-二甲氧基苯基)-3-邻苯二甲酰亚氨基丙酰胺为一白色固体 (1.52 g, 得率 80%) :

mp, 186.5-188.0 °C;

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.12 (d, J = 7.8 Hz, 2H, CH_2), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 5.69 (t, J = 7.8 Hz, 1H, NCH), 6.91-6.92 (m, 2H, Ar), 7.03 (br s, 1H, Ar), 7.85 (br s, 4H, Ar), 8.82 (s, 1H, OH), 10.62 (br s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 34.33, 50.25, 55.52, 111.27, 111.67, 119.65, 123.17, 131.26, 134.63, 148.41, 148.56, 166.07, 167.69.

15

计算值 ($\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$): C, 61.62; H, 4.90; N, 7.56.

实测值: C, 61.29; H, 4.72; N, 7.47.

实施例 13

20 3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-(3-硝基邻苯二甲酰亚氨基)丙酰胺
按实施例 1 的步骤, 在四氢呋喃 (20 ml) 中, 从 3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-(3-硝基邻苯二甲酰亚氨基)丙酸 (3.64 g, 8.86 mmol)、N,N'-羰基二咪

唑 (1.50 g, 9.25 mmol) 和盐酸羟胺 (672 mg, 9.67 mmol) 制得 3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-(3-硝基邻苯二甲酰亚氨基)丙酰胺, 所得的 3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-(3-硝基邻苯二甲酰亚氨基)丙酰胺为一黄色固体 (2.92 g, 得率 77%) :

mp, 162.5-163.5 °C;

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.31 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3), 3.02 (dd, $J = 7.5$, 14.8 Hz, 1H, CHH), 3.17 (dd, $J = 8.3$, 14.8 Hz, 1H, CHH), 3.72 (s, 3H, CH_3), 4.00 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H, CH_2), 5.68 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, NCH), 6.87-6.96 (m, 2H, Ar), 7.01 (br s, 1H, Ar), 8.05 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, Ar), 8.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, Ar), 8.27 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, Ar), 8.82 (s, 1H, OH), 10.62 (br s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 14.66, 33.92, 50.59, 55.46, 63.74, 111.69, 112.59, 119.89, 122.48, 126.91, 128.43, 130.42, 133.13, 136.35, 144.33, 147.67, 148.67, 162.99, 165.70, 165.87.

5

计算值 ($\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_8 + 0.4$ 摩尔乙酸乙酯): C, 55.83; H, 4.86; N, 8.96.

实测值: C, 55.86; H, 4.94; N, 8.73.

实施例 14

10 N-羟基-3-{3-(2-丙氧基)-4-甲氧基苯基}-3-邻苯二甲酰亚氨基丙酰胺

按实施例 1 的步骤, 在四氢呋喃 (10 ml) 中, 从 3-{3-(2-丙氧基)-4-甲氧基苯基}-3-邻苯二甲酰亚氨基丙酸 (2.0 g, 5.2 mmol)、羰基二咪唑 (1.02 g, 6.29 mmol) 和盐酸羟胺 (481 mg, 6.92 mmol) 制得 N-羟基-3-{3-(2-丙氧基)-4-甲氧基苯基}-3-邻苯二甲酰亚氨基丙酰胺, 所得的 N-羟基-3-{3-(2-丙氧基)-4-甲

15 氧基苯基}-3-邻苯二甲酰亚氨基丙酰胺为一白色固体 (1.42 g, 得率 68%) :

mp, 119.0-121.0 °C;

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.24 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, CH_3), 1.243 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, CH_3), 3.12 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, CH_2), 3.71 (s, 3H, CH_3), 4.45-4.51 (m, 1H, CH), 5.68 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, NCH), 6.91 (br s, 2H, Ar), 7.05 (br s, 1H, Ar), 7.84-7.86 (m, 4H, Ar), 8.79 (br s, 1H, OH), 10.60 (1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 21.80, 21.88, 34.19, 50.13, 55.49, 70.44, 112.18, 114.97, 120.12, 123.11, 131.13, 131.21, 134.59, 146.37, 149.51, 165.99, 167.62;

计算值 ($\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 0.9\text{H}_2\text{O}$): C, 60.83; H, 5.79; N, 6.76.

实测值: C, 60.83; H, 5.73; N, 6.56; H_2O , 4.02.

实施例 15

3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)- 3-(3,6-二氟邻苯二甲酰亚氨基)- N-羟基丙酰胺

按实施例 1 的步骤, 在四氢呋喃 (8 ml) 中, 从 3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-
5 3-(3,6-二氟邻苯二甲酰亚氨基)丙酸 (580 mg, 1.43 mmol)、羰基二咪唑 (255 mg,
1.57 mmol) 和盐酸羟胺 (120 mg, 1.73 mmol) 制得 3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-
3-(3,6-二氟邻苯二甲酰亚氨基)- N-羟基丙酰胺, 所得的 3-(3-乙氧基-4-甲氧基
苯基)- 3-(3,6-二氟邻苯二甲酰亚氨基)- N-羟基丙酰胺为一白色固体 (340 mg, 得
率 57%) :

mp, 171.0-172.0 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.32 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH₃),
3.03 (dd, J = 7.9, 14.8 Hz, 1H, CHH), 3.16 (dd, J = 8.1, 14.9 Hz, 1H, CHH), 3.71 (s,
3H, CH₃), 3.91 (q, J = 6.9 Hz, 2H, CH₂), 5.62 (t, J = 7.8 Hz, 1H, NCH), 6.878-6.95
(m, 2H, Ar), 6.99 (br s, 1H, Ar), 7.74 (t, J_{H-F} = 5.8 Hz, 2H, Ar), 8.81 (br s, 1H, OH),
10.61 (br s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 14.64, 33.88, 50.29, 55.44, 63.71,
111.64, 112.44, 118.02 (t, J_{C-F} = 9.2 Hz), 119.77, 125.47 (t, J_{C-F} = 15 Hz), 130.42,
10 147.65, 148.59, 152.93 (dd, J_{C-F} = 4.2, 261 Hz), 163.49, 165.84;

计算值 (C₂₀H₁₈N₂O₆F₂): C, 57.14; H, 4.32; N, 6.66.

实测值: C, 56.93; H, 4.37; N, 6.31.

实施例 16

3-(4-氨基邻苯二甲酰亚氨基)- 3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)- N-羟基丙酰胺
将 N-苄氧基- 3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)- 3-(4-硝基邻苯二甲酰亚氨基)-
15 丙酰胺 (2.3 g, 4.42 mmol) 和 Pd(OH)₂/C (600 mg) 在乙酸乙酯/甲醇/四氢呋喃
(各 150 ml) 中的混合物于氮气下搅拌。24 小时后经硅藻土垫板过滤, 然后用甲
醇 (30 ml) 和二氯甲烷 (30 ml) 洗涤。滤液真空浓缩, 得一油状物。将此油状
物与乙酸乙酯 (10 ml) 一起振摇, 得到 3-(4-氨基邻苯二甲酰亚氨基)- 3-(3-乙
氧基-4-甲氧基苯基)- N-羟基丙酰胺, 为一黄色固体 (1.8 g, 得率 100%) :

00.0131

mp, 193.0-195.0 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.31

(t, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3), 3.05 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, CH_2), 3.71 (s, 3H, CH_3), 3.96 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, CH_2), 5.57 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, NCH), 6.47 (br s, 2H, NH_2), 6.77 (dd, $J = 2.0, 8.3$ Hz, 1H, Ar), 6.83-6.88 (m, 3H, Ar), 6.99 (br s, 1H, Ar), 7.45 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ar), 8.78 (br s, 1H, OH), 10.55 (1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 14.69, 34.51, 49.75, 55.45, 63.73, 106.82, 111.74, 112.38, 116.32, 116.73, 119.60, 124.89, 131.85, 134.18, 147.62, 148.42, 155.00, 166.11, 167.70, 168.00;

计算值 ($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6$): C, 60.14; H, 5.30; N, 10.52.

实测值: C, 60.00; H, 5.34; N, 10.30.

实施例 17

N-羟基-3-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(1-氧代异二氢氮杂茛萘基)丙酰胺

- 5 按实施例 1 的步骤, 在四氢呋喃 (15 ml) 中, 从 3-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(1-氧代异二氢氮杂茛萘基)丙酸 (5.00 g, 14.7 mmol)、羰基二咪唑 (2.49 g, 15.4 mmol) 和盐酸羟胺 (1.30 g, 19.1 mmol) 制得 N-羟基-3-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(1-氧代异二氢氮杂茛萘基)丙酰胺, 所得的 N-羟基-3-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(1-氧代异二氢氮杂茛萘基)丙酰胺为一白色固体 (4.1 g, 得率 79%):

mp, 188.5-189.5 °C;

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.82-2.87 (m, 2H, CH_2), 3.71 (s, 3H, CH_3), 3.74 (s, 3H, CH_3), 4.15 (d, $J = 17.5$ Hz, NCHH), 4.63 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H, NCHH), 5.74 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, NCH), 6.85-6.93 (m, 3H, Ar), 7.45-7.69 (m, 4H, Ar), 8.83 (br s, 1H, OH), 10.60 (1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 35.11, 46.26, 51.25, 55.50, 111.09, 111.76, 119.19, 122.79, 123.43, 127.84, 131.29, 131.91, 132.27, 141.68, 148.27, 148.69, 166.03, 166.84;

10

计算值 ($\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$): C, 64.04; H, 5.66; N, 7.86.

实测值: C, 64.08; H, 5.55; N, 7.86.

实施例 18

3-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-(1-氧代异二氢氮杂茛萘基)丙酰胺

- 15 按实施例 1 的步骤, 在四氢呋喃 (5 ml) 中, 从 3-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-3-(1-氧代异二氢氮杂茛萘基)丙酸 (1.00 g, 2.53 mmol)、羰基二咪唑 (430 mg, 2.66 mmol) 和盐酸羟胺 (230 mg, 3.29 mmol) 制得 3-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-(1-氧代异二氢氮杂茛萘基)丙酰胺, 所得的 3-(3-环戊氧基-4-甲氧基

00.0131

基苯基)-N-羟基-3-(1-氧代异二氢氮杂茛萘基)丙酰胺为一白色固体 (950 mg, 得率 91%) :

mp, 183.0-184.5 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.54-1.82 (m, 8H, C_5H_8), 2.82-2.86 (m, 2H, CH_2), 3.70 (s, 3H, CH_3), 4.13 (d, $J = 17.5$ Hz, NCHH), 4.55 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H, NCHH), 4.73 (m, 1H, CH), 5.74 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, NCH), 6.85-6.93 (m, 3H, Ar), 7.47-7.70 (m, 4H, Ar), 8.84 (br s, 1H, OH), 10.60 (1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 23.50, 32.11, 32.18, 46.20, 51.17, 55.53, 79.52, 112.21, 114.00, 119.14, 122.78, 123.43, 127.85, 131.31, 131.86, 132.27, 141.65, 146.87, 149.07, 166.04, 166.91.

计算值 ($\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$): C, 65.30; H, 6.53; N, 6.62.

实测值: C, 65.59, H, 6.38; N, 6.65; H_2O , 2.94.

5 实施例 19

N-苄氧基-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-(4-硝基邻苯二甲酰亚氨基)丙酰胺

按实施例 1 的步骤, 在四氢呋喃 (15 ml) 中, 从 3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-(4-硝基邻苯二甲酰亚氨基)丙酸 (2.84 g, 6.85 mmol)、羰基二咪唑 (1.22 g, 7.52 mmol) 和盐酸 O-苄基羟胺 (1.32 g, 8.27 mmol) 制得 N-苄氧基-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-(4-硝基邻苯二甲酰亚氨基)丙酰胺, 所得的 N-苄氧基-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-(4-硝基邻苯二甲酰亚氨基)丙酰胺为一黄色固体 (2.1g, 得率 59%) :

mp, 159.0-161.0°C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.30 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3), 3.03 (dd, $J = 7.7, 14.8$ Hz, 1H, CHH), 3.15 (dd, $J = 8.0, 14.9$ Hz, 1H, CHH), 3.72 (s, 3H, CH_3), 3.96 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H, CH_2), 4.64 (s, 2H, PhCH_2), 5.66 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, NCH), 6.87-6.95 (m, 2H, Ar), 6.99 (br s, 1H, Ar), 7.23-7.41 (m, 5H, Ar), 8.06 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, Ar), 8.14-8.18 (m, 1H, Ar), 8.26-8.31 (m, 1H, Ar), 11.24 (br s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 14.66, 34.09, 50.62, 55.46, 63.72, 76.69, 111.86, 112.46, 119.83, 122.47, 126.94, 128.18, 128.67, 130.28, 133.08, 135.79, 136.38, 144.36, 147.69, 148.68, 162.99, 165.69, 166.18.

计算值 ($\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_8$): C, 62.42; H, 4.85; N, 8.09.

实测值: C, 62.12; H, 4.92; N, 7.82.

实施例 20

3-(3-氨基邻苯二甲酰亚氨基)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基丙酰胺

- 将 N-苄氧基-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-(3-硝基邻苯二甲酰亚氨基)丙酰胺 (1.32 g, 2.54 mmol) 和 10% Pd/C (230 mg) 在乙酸乙酯/甲醇 (各 150 ml) 中的混合物于 50-60 psi 氢气下搅拌。3 天后将悬浮液经硅藻土垫板过滤, 然后用甲醇 (75 ml) 和二氯甲烷 (75 ml) 洗涤。滤液真空浓缩, 得一油状物。将此油状物与乙醚 (20 ml) 一起振摇, 得到 3-(3-氨基邻苯二甲酰亚氨基)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基丙酰胺, 为一黄色固体 (650 mg, 得率 64%) :

mp, 143.0-145.0 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.39 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH_3), 3.16 (d, J = 7.8 Hz, 2H, CH_2), 3.79 (s, 3H, CH_3), 4.05 (q, J = 6.9 Hz, 2H, CH_2), 5.68 (t, J = 7.8 Hz, 1H, NCH), 6.55 (br s, 2H, NH_2), 6.98-7.08 (m, 5H, Ar), 7.47-7.53 (m, 1H, Ar), 8.88 (br s, 1H, OH), 10.66 (1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 14.70, 34.37, 49.65, 55.47, 63.75, 108.64, 110.68, 111.77, 112.39, 119.61, 121.40, 131.69, 132.03, 135.19, 146.48, 147.65, 148.47, 166.14, 167.81, 169.18;

计算值 ($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6$): C, 60.14; H, 5.30; N, 10.52.

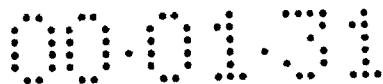
实测值: C, 59.76; H, 5.21; N, 10.30.

10

实施例 21

N-羟基-N-甲基-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-(1-氧代异二氢氮杂茛茛基)丙酰胺

- 按实施例 1 的步骤, 在四氢呋喃 (10 ml) 中, 从 3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-(1-氧代异二氢氮杂茛茛基)丙酸 (1.0 g, 2.8 mmol)、羰基二咪唑 (500 mg, 3.1 mmol) 和盐酸 N-甲基羟胺 (300 mg, 3.5 mmol) 制得 N-羟基-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-(1-氧代异二氢氮杂茛茛基)丙酰胺, 所得的 N-羟基-N-甲基-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-(1-氧代异二氢氮杂茛茛基)丙酰胺为一白色固体 (650 mg, 得率 61%) :



mp. 122.0-124.5 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.43 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3), 3.14 (s, 3H, NCH_3), 3.37-3.48 (m, 2H, CH_2), 3.86 (s, 3H, CH_3), 4.02 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, CH_2), 4.11 (d, $J = 17.2$ Hz, NCHH), 4.51 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, NCHH), 5.95 (dd, $J = 6.5, 10.9$ Hz, 1H, NCH), 6.83-6.97 (m, 3H, Ar), 7.34-7.55 (m, 3H, Ar), 7.81 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, Ar), 9.44 (br s, 1H, OH); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 14.71, 36.04, 38.11, 48.14, 52.36, 55.95, 64.52, 111.42, 112.42, 119.45, 122.95, 123.63, 128.06, 130.57, 131.88, 141.72, 148.65, 149.18, 170.00, 170.17;

计算值 ($\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$): C, 65.61; H, 6.29; N, 7.29.

实测值: C, 65.56; H, 6.26; N, 7.09.

5 实施例 22

N-羟基-3-(3-(1-甲基)乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-(1-氧代异二氢氮杂茛基)丙酰胺

按实施例 1 的步骤, 在四氢呋喃 (5 ml) 中, 从 3-(3-(1-甲基)乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-(1-氧代异二氢氮杂茛基)丙酸 (500 mg, 1.35 mmol)、羰基二咪唑 (230 mg, 1.42 mmol) 和盐酸羟胺 (120 mg, 1.75 mmol) 制得 N-羟基-3-(3-(1-甲基)乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-(1-氧代异二氢氮杂茛基)丙酰胺, 所得的 N-羟基-N-甲基-3-(3-(1-甲基)乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-(1-氧代异二氢氮杂茛基)丙酰胺为一白色固体 (4.1 g, 得率 79%):

mp, 173.0-174.0 °C; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.19 (d, $J = 8.2$ Hz, 3H, CH_3), 1.23 (d, $J = 8.2$ Hz, 3H, CH_3), 2.82-2.85 (m, 2H, CH_2), 3.71 (s, 3H, CH_3), 4.11 (d, $J = 17.5$ Hz, NCHH), 4.46-4.58 (m, 2H, CH , NCHH), 5.73 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, NCH), 6.86-6.93 (m, 3H, Ar), 7.47-7.69 (m, 4H, Ar), 8.83 (br s, 1H, OH), 10.60 (1H, NH); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 21.99, 22.09, 35.17, 46.41, 51.35, 55.67, 70.61, 112.48, 115.08, 119.79, 122.97, 123.62, 178.05, 131.51, 132.04, 132.45, 141.83, 146.71, 149.63, 166.23, 167.07;

计算值 ($\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$): C, 65.61; H, 6.29; N, 7.29.

实测值: C, 60.58; H, 6.18; N, 6.47.

15.

实施例 23

3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-(3-羟基邻苯二甲酰亚氨基)丙酰胺

- 按实施例 1 的步骤, 在四氢呋喃 (10 ml) 中, 从 3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-(3-羟基邻苯二甲酰亚氨基)丙酸 (0.70 g, 1.8 mmol)、羰基二咪唑 (690 mg, 4.25 mmol) 和盐酸羟胺 (380 mg, 5.47 mmol) 制得 3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-(3-羟基邻苯二甲酰亚氨基)丙酰胺, 所得的 3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-(3-羟基邻苯二甲酰亚氨基)丙酰胺为一黄色固体 (580 mg, 得率 80%) :

mp, 209.0-210.0 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.31 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3), 3.08 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, CH_2), 3.71 (s, 3H, CH_3), 3.97 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H, CH_2), 5.62 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, NCH), 6.88 (br s, 2H, Ar), 6.99 (br s, 1H, Ar), 7.18 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ar), 7.22 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, Ar), 7.58 (dd, $J = 7.4, 8.2$ Hz, 1H, Ar), 8.88 (br s, 1H, OH), 10.58 (br s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 24.73, 44.31, 59.77, 65.49, 73.77, 121.76, 122.40, 123.84, 124.29, 129.66, 133.41, 141.53, 143.24, 146.04, 157.66, 158.49, 165.49, 176.14, 176.39, 177.51;

计算值 ($\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_7$): C, 60.00; H, 5.03; N, 7.00.

实测值: C, 59.99; H, 5.08; N, 7.03.

实施例 24

- 10 3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-(4-羟基邻苯二甲酰亚氨基)丙酰胺
按实施例 1 的步骤, 在四氢呋喃 (20 ml) 中, 从 3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-(4-羟基邻苯二甲酰亚氨基)丙酸 (4.0 g, 10.4 mmol)、羰基二咪唑 (2.02 g, 12.46 mmol) 和盐酸羟胺 (1.13 g, 16.3 mmol) 制得 3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-(4-羟基邻苯二甲酰亚氨基)丙酰胺, 所得的 3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-(4-羟基邻苯二甲酰亚氨基)丙酰胺为一黄色固体 (1.8 g, 得率 44%) :

mp, 143.5-146.0 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.31 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3), 3.09 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, CH_2), 3.72 (s, 3H, CH_3), 3.98 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H, CH_2), 5.62 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, NCH), 6.89 (br s, 2H, Ar), 7.01 (br s, 1H, Ar), 7.09-7.12 (m, 2H, Ar), 7.66-7.69 (m, 1H, Ar), 8.88 (br s, 1H, OH), 10.59 (br s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 24.71, 44.39, 60.08, 65.47, 73.75, 119.72, 121.76, 122.36, 129.66, 130.53, 131.37, 135.32, 141.49, 144.08, 157.68, 158.51, 173.43, 176.09, 177.49;

计算值 $C_{20}H_{20}N_2O_7 + 0.35H_2O$: C, 59.07; H, 5.13; N, 6.89.

实测值: C, 58.84; H, 5.05; N, 7.26。

实施例 25

3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-(3-甲基邻苯二甲酰亚氨基)丙酰胺

按实施例 1 的步骤, 在四氢呋喃 (5 ml) 中, 从 3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-

- 5 3-(3-甲基邻苯二甲酰亚氨基)丙酸 (1.50 g, 3.91 mmol)、羰基二咪唑 (698 mg, 4.30 mmol) 和盐酸羟胺 (330 mg, 4.75 mmol) 制得 3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-(3-甲基邻苯二甲酰亚氨基)丙酰胺, 所得的 3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-(3-甲基邻苯二甲酰亚氨基)丙酰胺为一白色固体 (1.4 g, 得率 90%) :

mp, 165.0-166.5 °C; 1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.32 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3), 2.61 (s, 3H, CH_3), 3.10 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, CH_2), 3.72 (s, 3H, CH_3), 3.98 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, CH_2), 5.66 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, NCH), 6.87-6.90 (m, 2H, Ar), 7.02 (br s, 1H, Ar), 7.57-7.69 (m, 3H, Ar), 8.80 (br s, 1H, OH), 10.59 (br s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 14.71, 16.99, 34.21, 49.95, 55.45, 63.73, 111.72, 112.38, 119.70, 120.76, 127.79, 131.27, 131.67, 134.06, 136.66, 137.29, 147.65, 148.51, 166.06, 167.55, 168.31;

10

计算值 $(C_{21}H_{22}N_2O_6 + H_2O)$: C, 60.57; H, 5.81; N, 6.73.

实测值: C, 60.83; H, 5.72; N, 6.53。

实施例 26

3-(3-乙酰氨基邻苯二甲酰亚氨基)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基丙酰胺

- 15 按实施例 1 的步骤, 在四氢呋喃 (10 ml) 中, 从 3-(3-乙酰氨基邻苯二甲酰亚氨基)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)丙酸 (2.0 g, 4.7 mmol)、羰基二咪唑 (1.14g, 7.03 mmol) 和盐酸羟胺 (651 mg, 9.37 mmol) 制得 3-(3-乙酰氨基邻苯二甲酰亚氨基)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基丙酰胺, 所得的 3-(3-乙酰氨基邻苯二甲酰亚氨基)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基丙酰胺为一白色固体 (1.0 g, 得率 48%) :
- 20

mp. 117.0-119.0 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.31 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH_3), 2.19 (s, 3H, CH_3), 3.09 (d, J = 7.9 Hz, 2H, CH_2), 3.72 (s, 3H, CH_3), 3.98 (q, J = 7.0 Hz, 2H, CH_2), 5.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H, NCH), 6.87-6.95 (m, 2H, Ar), 6.99 (br s, 1H, Ar), 7.54 (d, J = 6.9 Hz, 1H, Ar), 7.77 (t, J = 7.45 Hz, 1H, Ar), 8.41-8.47 (m, 1H, Ar), 8.80 (br s, 1H, OH), 9.71 (s, 1H, NH), 10.59 (br s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 24.69, 34.20, 44.09, 60.04, 65.48, 73.79, 121.78, 122.43, 126.69, 127.97, 129.64, 135.83, 141.00, 141.44, 145.75, 146.38, 157.70, 158.59, 175.97, 177.13, 178.19, 179.22;

计算值 ($\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_7 + 0.3\text{H}_2\text{O}$): C, 59.14; H, 5.32; N, 9.40.

实测值: C, 59.32; H, 5.33; N, 9.02.

实施例 27

3-(4-乙酰氨基邻苯二甲酰亚氨基)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基丙

5 酰胺

按实施例 1 的步骤, 在四氢呋喃 (8 ml) 中, 从 3-(4-乙酰氨基邻苯二甲酰亚氨基)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)丙酸 (2.0 g, 4.7 mmol)、羰基二咪唑 (836 mg, 5.16 mmol) 和盐酸羟胺 (391 mg, 5.63 mmol) 制得 3-(4-乙酰氨基邻苯二甲酰亚氨基)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基丙酰胺, 所得的 3-(4-乙酰氨基邻苯二甲酰亚氨基)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基丙酰胺为一黄色固体 (0.9 g, 得率 43%):

mp, 138.0-140.0 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.31 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH_3), 2.12 (s, 3H, CH_3), 3.09 (d, J = 7.9 Hz, 2H, CH_2), 3.72 (s, 3H, CH_3), 3.98 (q, J = 6.9 Hz, 2H, CH_2), 5.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H, NCH), 6.89 (br s, 2H, Ar), 7.01 (br s, 1H, Ar), 7.77-7.86 (m, 2H, Ar), 8.17 (br s, 1H, Ar), 8.80 (br s, 1H, OH), 10.58 (br s, 2H, 2NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 14.69, 24.18, 34.27, 50.15, 55.43, 63.69, 111.68, 112.26, 112.46, 119.63, 123.11, 124.37, 124.79, 131.26, 132.76, 114.87, 147.65, 148.48, 165.98, 167.26, 169.22;

计算值 ($\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_7$): C, 59.86; H, 5.25; N, 9.52.

实测值: C, 59.49; H, 5.24; N, 9.40.

实施例 28

3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-(1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-苯并(e)异氮杂茛-2'-基)丙酰胺

按实施例 1 的步骤,在四氢呋喃(8 ml)中,从 3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-
 5 3-(1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-苯并(e)异氮杂茛-2'-基)丙酸(1.50 g, 3.57 mmol)、
 羰基二咪唑(609 mg, 3.76 mmol)和盐酸羟胺(287 mg, 4.13 mmol)制得 3-(3-
 乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-(1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-苯并(e)异氮杂茛
 -2'-基)丙酰胺,所得的 3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-(1,3-二氧代-2,3-
 二氢-1H-苯并(e)异氮杂茛-2'-基)丙酰胺为一黄色固体(1.14 g, 得率 74%):
 mp.160.0 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.31 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 3.15 (d, J = 7.8 Hz,
 2H, CH₂), 3.72 (s, 3H, CH₃), 3.99 (q, J = 7.0 Hz, 2H, CH₂), 5.72 (t, J = 7.7 Hz, 1H,
 NCH), 6.88-7.07 (m, 3H, Ar), 7.71-7.88 (m, 3H, Ar), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Ar),
 8.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H, Ar), 8.78 (m, 2H, OH, Ar), 10.62 (br s, 1H, NH); ¹³C NMR
 (DMSO-d₆) δ 14.70, 34.40, 50.12, 55.44, 63.72, 111.72, 112.36, 118.39, 119.68,
 122.79, 126.22, 127.09, 128.84, 129.16, 129.88, 130.75, 131.30, 135.48, 136.18,
 10 147.70, 148.51, 168.09, 168.13, 168.89;

计算值 (C₂₄H₂₂N₂O₆ + 0.4H₂O): C, 65.27; H, 5.20; N, 6.34.

实测值: C, 65.30; H, 5.17; N, 6.46.

实施例 29

3-(4-叔丁基邻苯二甲酰亚氨基)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基丙酰胺

按实施例 1 的步骤,在四氢呋喃(10 ml)中,从 3-(4-叔丁基邻苯二甲酰亚
 15 氨基)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)丙酸(2.0 g, 4.7 mmol)、羰基二咪唑(800 mg,
 4.93 mmol)和盐酸羟胺(377 mg, 5.43 mmol)制得 3-(4-叔丁基邻苯二甲酰亚氨
 基)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基丙酰胺,所得的 3-(4-叔丁基邻苯二
 甲酰亚氨基)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基丙酰胺为一白色固体(1.77 g,
 20 得率 85%):

mp. 127.5-129.5 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.24-1.44 (m, 12H, 4 CH_3), 3.09 (d, J = 7.9 Hz, 2H, CH_2), 3.71 (s, 3H, CH_3), 3.97 (q, J = 6.9 Hz, 2H, CH_2), 5.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H, NCH), 6.89 (br s, 2H, Ar), 7.01 (br s, 1H, Ar), 7.76-7.87 (m, 3H, Ar), 8.79 (br s, 1H, OH), 10.59 (br s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 14.73, 30.76, 34.29, 35.48, 50.14, 55.46, 63.72, 111.69, 112.27, 119.59, 119.98, 123.07, 128.75, 131.28, 131.45, 131.55, 147.69, 148.49, 158.32, 166.07, 167.53, 167.85;

计算值 (C₂₄H₂₈N₂O₆): C, 65.44; H, 6.41; N, 6.36.

实测值: C, 64.34; H, 6.29; N, 7.04.

实施例 30

3-(3, 4-二甲氧基苯基)-N-羟基-3-(1, 3-二氧代-2, 3-二氢-1H-苯并(e) 异氮杂茛-2'-基)丙酰胺

按实施例 1 的步骤, 在四氢呋喃(10 ml)中, 从 3-(3, 4-二甲氧基苯基)-3-(1, 3-二氧代-2, 3-二氢-1H-苯并(e) 异氮杂茛-2'-基)丙酸 (0.90 g, 2.2 mmol)、羰基二咪唑 (382 mg, 2.36 mmol) 和盐酸羟胺 (180 mg, 2.59 mmol) 制得 3-(3, 4-二甲氧基苯基)-N-羟基-3-(1, 3-二氧代-2, 3-二氢-1H-苯并(e) 异氮杂茛-2'-基)丙酰胺, 所得的 3-(3, 4-二甲氧基苯基)-N-羟基-3-(1, 3-二氧代-2, 3-二氢-1H-苯并(e) 异氮杂茛-2'-基)丙酰胺为一黄色固体 (150 mg, 得率 15%):

mp, 218.0-220.0°C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.17 (d, J = 7.8 Hz, 2H, CH_2), 3.72 (s, 3H, CH_3), 3.75 (s, 3H, CH_3), 5.74 (t, J = 7.8 Hz, 1H, NCH), 6.88-7.01 (m, 2H, Ar), 7.08 (br s, 1H, Ar), 7.75-7.89 (m, 3H, Ar), 8.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Ar), 8.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H, Ar), 8.78-8.81 (m, 2H, OH, Ar), 10.62 (br s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 34.42, 50.11, 55.48, 111.29, 111.66, 118.35, 119.59, 123.77, 126.21, 127.08, 128.80, 129.13, 129.84, 130.73, 131.38, 135.44, 136.16, 148.35, 148.53, 168.06, 168.09, 168.86;

计算值 (C₂₃H₂₀N₂O₆): C, 65.71; H, 4.79; N, 6.66.

实测值: C, 65.06; H, 4.62; N, 6.44.

实施例 31

3-(3, 4-二甲氧基邻苯二甲酰亚氨基)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基丙酰胺

按实施例 1 的步骤, 在四氢呋喃 (10 ml) 中, 从 3-(3, 4-二甲氧基邻苯二甲酰亚氨基)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基丙酸 (0.83 g, 1.9 mmol)、
 羰基二咪唑 (501 mg, 3.09 mmol) 和盐酸羟胺 (268 mg, 3.86 mmol) 制得 3-(3, 4-二甲氧基邻苯二甲酰亚氨基)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基丙酰胺, 所
 5 得的 3-(3, 4-二甲氧基邻苯二甲酰亚氨基)-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基丙酰胺为一白色固体 (130 mg, 得率 15%) :

mp, 158.0; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.31 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3), 3.08 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, CH_2), 3.72 (s, 3H, CH_3), 3.92 (s, 3H, CH_3), 3.94 (s, 3H, CH_3), 3.97 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, CH_2), 5.62 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, NCH), 6.89 (br s, 2H, Ar), 7.00 (br s, 1H, Ar), 7.35-7.38 (m, 1H, Ar), 7.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar), 8.78 (br s, 1H, OH), 10.56 (br s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 14.65, 34.25, 50.03, 55.44, 56.61, 61.73, 63.71, 105.66, 111.74, 112.41, 117.11, 119.52, 119.68, 121.53, 123.48, 131.33, 147.61, 148.49, 157.65, 165.39, 166.00, 166.82;

计算值 $(\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8)$: C, 59.45; H, 5.44; N, 6.30.

实测值: C, 58.01; H, 5.32; N, 6.02.

实施例 32

10 按如下方式制备片剂, 每片含 50 mg N-羟基-3-(3, 4-二甲氧基苯基)-3-(1-氧代异二氢氮杂茛苈基)丙酰胺。

成分 (1000 片)

N-羟基-3-(3, 4-二甲氧基苯基)-3-(1-氧代 异二氢氮杂茛苈基)丙酰胺	50.0 g
乳糖	50.7 g
小麦淀粉	7.5 g
聚乙二醇 6000	5.0 g
滑石粉	5.0 g
硬脂酸镁	1.8 g
软化水	q. s.

先将固体成分过 0.6 mm 筛孔的筛。然后, 将活性成分、乳糖、滑石粉、硬

脂酸镁和半量淀粉混合。另一半淀粉悬浮于 40 ml 水中，将此悬浮液加到聚乙二醇在 100 ml 水中的沸腾溶液中。将所得的糊状物加到粉状物质中，混合物制粒，如果需要，加水。颗粒 35℃ 干燥过夜，使其过 1.2 mm 筛孔的筛，并压成约 6 mm 直径的片剂，片剂的两面均为凹面。

5

实施例 33

按如下方式制备片剂，每片含 100 mg N-羟基-3-(3,4-二甲氧基苯基)-3-邻苯二甲酰亚氨基丙酰胺。

成分 (1000 片)

N-羟基-3-(3,4-二甲氧基苯基)-3-邻苯二甲酰亚氨基丙酰胺	100.0 g
乳糖	100.0 g
小麦淀粉	47.0 g
硬脂酸镁	3.0 g

10

先将所有固体成分过 0.6 mm 筛孔的筛。然后，将活性成分、乳糖、硬脂酸镁和半量淀粉混合。另一半淀粉悬浮于 40 ml 水中，将此悬浮液加到 100 ml 沸水中。将所得的糊状物加到粉状物质中，混合物制粒，如果需要，加水。颗粒 35℃ 干燥过夜，使其过 1.2 mm 筛孔的筛，并压成约 6 mm 直径的片剂，片剂的两面均为凹面。

15

实施例 34

可按如下方式制备咀嚼片，每片含 75 mg 3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-邻苯二甲酰亚氨基丙酰胺。

20

组成 (1000 片)

3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-邻苯二甲酰亚氨基丙酰胺	75.0 g
甘露糖醇	230.0 g
乳糖	150.0 g
滑石粉	21.0 g

00.01.31

甘氨酸	12.5 g
硬脂酸	10.0 g
糖精	1.5 g
5%明胶溶液	q. s.

- 先将所有固体成分过 0.25 mm 筛孔的筛。将甘露糖醇和乳糖混合，加明胶溶液制粒，过 2 mm 筛孔的筛，50℃干燥，再过 1.7 mm 筛孔的筛。将 3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-邻苯二甲酰亚氨基丙酰胺、甘氨酸和糖精小心地混合，
- 5 加入甘露糖醇、乳糖颗粒、硬脂酸和滑石粉，将所有成分混合均匀，压成约 10 mm 直径的片剂，其两面均为凹面，上面一面并有一裂槽。

· 实施例 35

- 可按如下方式制备片剂，每片含 10 mg N-苄氧基-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-(1-氧代异二氢氮杂茛基)丙酰胺。
- 10

组成 (1000 片)

N-苄氧基-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-(1-氧代异二氢氮杂茛基)丙酰胺	10.0 g
乳糖	328.5 g
玉米淀粉	17.5 g
聚乙二醇 6000	5.0 g
滑石粉	25.0 g
硬脂酸镁	4.0 g
软化水	q. s.

- 先将固体成分过 0.6 mm 筛孔的筛。然后，将活性成分、乳糖、滑石粉、硬脂酸镁和半量淀粉充分混合。另一半淀粉悬浮于 65 ml 水中，将此悬浮液加到聚乙二醇在 260 ml 水中的沸腾溶液中。将所得的糊状物加到粉状物质中，将各成分
- 15 混合制粒，如果需要，加水。颗粒 35℃干燥过夜，过 1.2 mm 筛孔的筛，压成约 10 mm 直径的片剂，片剂的两面均为凹面，上面一面并有一裂槽。

实施例 36

可按如下方式制备干充填的明胶胶囊，每个胶囊含 100 mg N-苄氧基-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-邻苯二甲酰亚氨基丙酰胺。

组成 (1000 个胶囊)

N-苄氧基-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-邻苯二甲酰亚氨基丙酰胺	100.0 g
微晶纤维素	30.0 g
十二烷基硫酸钠	2.0 g
硬脂酸镁	8.0 g

5

将十二烷基硫酸钠过 0.2 mm 筛孔的筛加到 N-苄氧基-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-邻苯二甲酰亚氨基丙酰胺中，将此两种成分充分混合 10 分钟。然后通过 0.9 mm 筛孔的筛加入微晶纤维素，再将各成分充分混合 10 分钟。最后，通过 0.8 mm

10 筛孔的筛加入硬脂酸镁，再混合 3 分钟后，将混合物按每份 140 mg 充填 0 号（长

型）干充填明胶胶囊。

实施例 37

按如下方式可制备 0.2% 注射剂或输液。

3-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-邻苯二甲酰亚氨基丙酰胺	5.0 g
氯化钠	22.5 g
磷酸盐缓冲液 (pH 7.4)	300.0 g
软化水	至 2500.0 ml

15

将 3-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-邻苯二甲酰亚氨基丙酰胺溶于 1000 ml 水，通过微量过滤器过滤。加入缓冲溶液，用水加至总量为 2500 ml。为了制备剂量单位形式，将每份 1.0 或 2.5 ml 注入玻璃安瓿（每个安瓿各含 2.0 或 5.0 mg 酰亚胺）。

20

实施例 38

3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-(3-(3-二甲基氨基邻苯二甲酰亚氨基)丙酰胺

按实施例 1 的步骤, 在四氢呋喃 (5 ml) 中, 从 3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-
 5 3-(3-(3-二甲基氨基邻苯二甲酰亚氨基)丙酸 (0.31 g, 0.75 mmol)、羰基二咪唑 (140
 mg, 0.86 mmol) 和盐酸羟胺 (66 mg, 0.95 mmol) 制得 3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-(3-(3-二甲基氨基邻苯二甲酰亚氨基)丙酰胺, 所得的 3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-(3-(3-二甲基氨基邻苯二甲酰亚氨基)丙酰胺为一黄色
 固体 (280 mg, 得率 87%) :

mp, 187.0-188.6 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.31 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3), 3.01 (s, 6H, CH_3), 3.08 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, CH_2), 3.71 (s, 3H, CH_3), 3.97 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H, CH_2), 5.63 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, NCH), 6.88 (br s, 2H, Ar), 7.00 (br s, 1H, Ar), 7.19 (m, 2H, Ar), 7.57 (dd, $J = 7.1, 8.3$ Hz, 1H, Ar), 8.78 (br s, 1H, OH), 10.57 (br s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 14.66, 34.42, 42.96, 49.88, 55.45, 63.72, 111.75, 112.41, 112.71, 113.74, 119.63, 122.32, 131.61, 133.94, 134.92, 147.60,
 10 148.43, 149.75, 166.11, 166.76, 167.56;

计算值 ($\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_6$): C, 61.82; H, 5.89; N, 9.83.

实测值: C, 61.79; H, 5.90; N, 9.58.

实施例 39

3-(6,8-二氧代(2H-1,3-二氧戊环并[4,5-e]异二氢氮杂茛-7-基))-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基丙酰胺

按实施例 1 的步骤, 在四氢呋喃 (8 ml) 中, 从 3-(6,8-二氧代(2H-1,3-二
 15 氧戊环并[4,5-e]异二氢氮杂茛-7-基))-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)丙酸 (1.20 g,
 2.90 mmol)、羰基二咪唑 (517 mg, 3.19 mmol) 和盐酸羟胺 (255 mg, 3.66 mmol)
 制得 3-(6,8-二氧代(2H-1,3-二氧戊环并[4,5-e]异二氢氮杂茛-7-基))-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基丙酰胺, 所得的 3-(6,8-二氧代(2H-1,3-二氧戊环并
 20 [4,5-e]异二氢氮杂茛-7-基))-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基丙酰胺为一灰
 白色固体 (960 mg, 得率 77%) :

mp, 203.0 °C (分解); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.31 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH_3),

00.01.31

3.08 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2), 3.72 (s, 3H, CH_3), 3.97 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H, CH_2), 5.62 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, NCH), 6.33 (s, 2H, CH_2), 6.89 (br s, 2H, Ar), 6.99 (br s, 1H, Ar), 7.22 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, Ar), 7.37 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar), 8.80 (br s, 1H, OH), 10.58 (br s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 14.67, 34.18, 50.12, 55.46, 63.75, 104.31, 110.73, 111.76, 111.96, 112.37, 118.56, 119.62, 124.15, 131.25, 143.56, 147.66, 148.53, 154.12, 164.74, 165.99, 166.59;

计算值 ($\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_8 + 1\text{H}_2\text{O}$): C, 56.50; H, 4.97; N, 6.28.

实测值: C, 56.22; H, 4.63; N, 6.28.

实施例 40

3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-(3,4-二甲基邻苯二甲酰亚氨基)丙

5 酰胺

按实施例 16 的步骤, 在乙酸乙酯和甲醇 (各 30 ml) 中, 从 N-苄氧基-3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-3-(3,4-二甲基邻苯二甲酰亚氨基)丙酸 (0.63 g, 1.25 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (100 mg) 和氢气 (50 psi) 制得 3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-(3,4-二甲基邻苯二甲酰亚氨基)丙酰胺, 所得的 3-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-N-羟基-3-(3,4-二甲基邻苯二甲酰亚氨基)丙酰胺为一白色固体 (430 mg, 得率 84%):

mp, 197.0-202.5 °C;

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3), 2.35 (s, 3H, CH_3), 2.56 (s, 3H, CH_3), 3.09 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, CH_2), 3.71 (s, 3H, CH_3), 3.97 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H, CH_2), 5.65 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, NCH), 6.89 (br s, 2H, Ar), 7.00 (br s, 1H, Ar), 7.59 (br s, 2H, Ar), 8.78 (br s, 1H, OH), 10.56 (br s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 13.22, 14.65, 19.33, 34.21, 49.88, 55.43, 63.72, 111.75, 112.40, 119.62, 120.39, 127.76, 129.33, 131.36, 134.71, 136.50, 145.13, 147.62, 148.48, 166.02, 167.32, 168.65;

计算值 ($\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6 + 0.3\text{H}_2\text{O}$): C, 63.24; H, 5.93; N, 6.70.

实测值: C, 63.11; H, 5.88; N, 6.67.